

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 510

**REACTIONS IMMUNITAIRES
CHEZ LES MALADES OPERES
SOUS CIRCULATION EXTRA CORPORELLE.**

**(Dosage des Immunoglobulines
et du complément, pouvoir phagocytaire
et bactéricide des polynucléaires sanguins).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 3 Novembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Alain ROS

né le 29 Décembre 1947

à LYON 6° (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554225_0027

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 510

**REACTIONS IMMUNITAIRES
CHEZ LES MALADES OPERES
SOUS CIRCULATION EXTRA CORPORELLE.**

**(Dosage des Immunoglobulines
et du complément, pouvoir phagocytaire
et bactéricide des polynucléaires sanguins).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 3 Novembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Alain ROS

né le 29 Décembre 1947

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

M. E. R. ALEXIS-CARRIE

THÈSE

REACTIONS IMMUNITAIRES
CHEZ LES MALADES OPÉRÉS
SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE

(Essai de l'immunosérum
et du complément pour le sérum
et l'écoulement des polyélectrolytes sanguins)



THÈSE

Présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 3 Mars 1937

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Alexis Carré

né le 20 Mars 1907

à Lyon (France)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur
Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur:: Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

OBSERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur J. FLEURETTE

Assesseurs: Monsieur le Dr. Ph. MIKAELOFF
Maitre de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur REVILLARD
Maitre de Conférences Agrégé
Monsieur le Professeur CARRAZ

A Marie Josephe et à Muriel,

ce travail leur est dédié

A mes parents,

qu'ils trouvent ici l'expression de notre reconnaissance la plus profonde pour leur dévouement et leur amour.

A ma famille et à celle de ma femme,

A mes amis.

A notre Président de thèse,

Monsieur Le Professeur Jean FLEURETTE,

sa rencontre décida de notre orientation actuelle ; nous avons eu le privilège d'être son élève à la faculté, puis à l'hôpital, mais ce qu'il nous a appris dépasse largement le cadre de la microbiologie.

Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait de bien vouloir juger ce travail, après nous en avoir confié le sujet. Nous le remercions pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé lors de la rédaction de ce travail, nous faisant bénéficier de sa grande compétence.

Qu'il soit assuré de notre profonde admiration et de notre respectueux dévouement.

A nos juges,

Monsieur Le Professeur Agrégé Ph. MIKAELOFF

Il nous a honoré de sa confiance en collaborant
au sujet de cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements
les plus vifs.

Monsieur Le Professeur J.P. REVILLARD

Il a bien voulu juger notre thèse. Sa bienveillance
nous a permis de réaliser une partie de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude

Monsieur Le Professeur M. CARRAZ

Il a bien voulu accepter avec intérêt de juger ce
travail

Qu'il trouve ici nos remerciements.

Au Docteur Marie Elisabeth REVERDY,

Elle nous a constamment aidé au cours de la réalisation de ce travail, ne ménageant ni son temps, ni ses conseils éclairés.

Que ce travail soit le gage de notre reconnaissance

A Mademoiselle C. GERY,

pour l'excellence de sa collaboration technique.

A Mademoiselle A. BILLARD,

dont la diligence nous a permis de terminer ce travail.

"Il n'existe au fond qu'un traitement véritablement
fondé de toutes les maladies, la stimulation des
phagocytes qui dévore la maladie et guérit le
malade"

B. SHAW - 1906

The doctor's dilemma

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

Les complications infectieuses en chirurgie cardiaque sont un souci constant pour le chirurgien ainsi que pour le microbiologiste. FLEURETTE et collaborateurs ont montré que la prévalence de ces complications chute de 20,6 % en 1963 à 7,5 % en 1971. Actuellement le taux de ces complications reste bas mais difficile à réduire. LOUISGRAND dans sa thèse colligeant 2267 observations de circulations extra-corporelles (C.E.C.) dans la littérature mondiale constate 7 % de complications infectieuses cliniques. Dans son travail personnel (service du Pr. A.Ph. MIKAELOFF) ce pourcentage est ramené à 3,3 %.

Pour certains auteurs, cette réceptivité à l'égard des micro-organismes peut relever d'une altération des moyens de défenses anti-infectieuses de l'organisme. Ainsi la pathologie parathérapeutique serait liée à l'existence de facteurs favorisants comme

- L'effraction mécanique de la barrière cutanéomuqueuse
- L'antibiothérapie systématique
- Les déficits (même passagers) de l'immunité humorale et cellulaire.

Nous avons effectué ce travail pour juger l'influence de la C.E.C. sur les défenses anti-infectieuses du malade.

La première partie de ce travail est centrée sur les recherches bibliographiques relatives aux moyens de défense de l'hôte et aux conditions de la circulation extra-corporelle ; la seconde partie a trait à notre travail personnel. Notre étude se limite aux généralités concernant les cellules phagocytaires, les immunoglobulines et le système du complément

CHAPITRE I

-:-:-:-:-

LES MOYENS DE DEFENSE CONTRE L'INFECTION

A - INTRODUCTION

Lorsque, à l'automne 1882, Elie ~~MET~~CHNIKOFF (157) réalise son expérience célèbre sur le bipinnaire qui lui permet d'appréhender une partie des moyens dont dispose l'organisme pour se défendre contre les particules étrangères vivantes ou inertes qui se sont introduites en lui, on connaît déjà des exemples d'immunité. (202).

Notamment on sait que la résistance naturelle vis à vis de certains agents pathogènes est inégale parmi les diverses espèces animales : il en est ainsi de la résistance de l'homme au virus de la peste bovine. De même des différences d'immunité innée sont constatées entre races et même entre individus d'une même espèce. Vis à vis d'autres agents pathogènes, l'observation révèle qu'un sujet guéri d'une maladie contagieuse est souvent résistant pour un temps très long, à une récurrence de cette maladie. En d'autres termes, pour acquérir une résistance spécifique définitive, l'individu doit faire les frais d'une maladie : c'est le cas de la résistance de l'homme aux bactéries et aux virus responsables des maladies infectieuses de l'enfance : on ne contracte qu'une fois la coqueluche, la rougeole ou les oreillons.

On sait encore que la résistance individuelle peut subir des fluctuations sous diverses influences : c'est tout l'importance du terrain. L'illustration en est donnée par l'expérience fameuse de Louis PASTEUR montrant que l'immersion dans l'eau froide de la poule rend celle-ci réceptive au Charbon. (10).

La théorie phagocytaire (157) présentée par le zoologiste russe d'abord, n'inspire que des appréciations défavorables, d'autant plus que BEHRING, BUCHNER et bien d'autres microbiologistes proposent, pour rendre compte des phénomènes immunitaires l'intervention de substances sériques solubles douées d'activité bactériolytique. (202)

L'opposition des théories humorale et cellulaire, l'alternance de la suprématie provisoire de l'une par rapport à l'autre ont eu une heureuse conséquence : l'approfondissement de nos connaissances sur l'immunité cellulaire et sur l'immunité humorale.

Dès cette époque BORDET et PFEIFFER révèlent l'existence à côté des anticorps d'un système sérique complexe : le complément que BUCHNER nomme Alexine. WRIGHT et DOUGLAS (252) introduisent dans la conception des mécanismes de défense immunologique le terme d'opsonisation. Ainsi le pont est jeté entre les deux théories qui se complètent.

Actuellement la résistance des individus vis à vis des agents pathogènes se fonde dans deux groupes de mécanismes (186) :

- 1 - Des mécanismes cellulaires mettant en jeu des cellules phagocytaires libres ou fixées manifestant leur activité soit au contact, soit à proximité de l'agent pathogène. Ces phénomènes cellulaires peuvent avoir lieu en présence de facteurs solubles mais ne possédant qu'une diffusion locale.
- 2 - Il existe des mécanismes humoraux qui peuvent mettre en action des facteurs solubles issus de cellules spécialisées hétérogènes. Ces facteurs sériques peuvent diffuser dans l'organisme et venir neutraliser les agents pathogènes à distance de leur lieu d'élaboration.

Pour le cas particulier de la résistance antivirale, le mécanisme impliqué est à la fois cellulaire et humoral. C'est le cas d'une cellule sensible à l'action d'un virus. La cellule mise au contact de la particule virale, va élaborer une protéine d'information cellulaire : l'interféron rendant résistantes les cellules auparavant sensibles aux virus. L'interféron élaboré localement est retrouvé dans le sérum pouvant ainsi contribuer au renforcement des défenses de l'organisme contre les agents infectieux..

Par définition, l'immunité est la propriété que possède l'organisme à être résistant à certains agents pathogènes ; cette résistance pouvant varier d'un état réfractaire le plus total, à un état de grande sensibilité. L'immunité non spécifique, se manifeste chez un être vivant n'ayant jamais été au préalable en contact avec les antigènes spécifiques de l'agent infectieux. Cette résistance innée ou naturelle si elle permet à l'organisme de résister efficacement aux microorganismes avec lesquels il est en contact permanent, peut parfois s'opposer à certains agents pathogènes virulents. Ceux-ci sont combattus que si l'organisme peut leur opposer une immunité spécifique soit une immunité non-spécifique augmentée (13).

B - FACTEURS IMPLIQUES DANS LES DEFENSES CELLULAIRES

L'agent pathogène qui contamine un individu rencontre plusieurs barrières qui vont successivement s'opposer à sa progression et à sa multiplication. :

- la peau barrière naturelle qui isole l'organisme du milieu ambiant

- des réactions non spécifiques inflammatoires, neuro-endocriniennes et humorales, ainsi que les germes commensaux

I - LA BARRIERE CUTANEO-MUQUEUSE (13 - 202)

Cette barrière est un édifice solide mécaniquement renforcé par la présence des poils et des phanères. Il est composé par les revêtements cutanés et muqueux constitués en surface d'une couche cellulaire épithéliale superposée à une couche cellulaire conjonctive sous-jacente. Un appareil glandulaire s'efforce par ses sécrétions de s'opposer à l'activité enzymatique des germes assaillants.

1 - Rôle mécanique

a - la peau normale est impénétrable aux virus ; parmi les bactéries, seul l'agent de la Tularémie (187) peut pénétrer par effraction. Il reste que dans la majorité des cas la pénétration cutanée d'un agent pathogène est possible à la faveur d'érosions, de plaies, de piqûres d'un hôte vecteur (typhus, arboviroses, etc...) bien que ankylostomes et furco-cercaires puissent se déplacer activement entre les cellules du revêtement cutané.

b - Les muqueuses : celles-ci bien que recouvertes d'un film de mucus peuvent toutefois être plus aisément franchies. Cependant l'efficacité du tube digestif (action stérilisante de l'acidité gastrique), du nez (dépoussiérage), de l'épithélium bronchique (tapis roulant) est telle que l'organisme soumis à l'environnement inéluctable d'une nuée de poussières et de germes est préservé du franchissement de son revêtement cutanéomuqueux.

2 - Rôle chimique

a - La surface de la peau

les bactéries et virus sont inactivés rapidement à la surface de la peau grâce à deux facteurs :

- . l'acidité de la sueur (pH 5-3) : des glandes sudoripares (riche en acide lactique) est peu compatible avec la survie de nombreux microorganismes.

- . Les sécrétions sébacées sont riches en acides gras saturés (acide caprylique, acide undécylrique) très actifs sur les champignons, et riches également en acides gras non saturés (acide oléique).

b - Le revêtement muqueux des voies respiratoires, du tractus digestif, et des voies urogénitales possède un pouvoir bactéricide et virulicide (114 - 187 245).

- . Le lysozyme présent dans la salive, les larmes, et le mucus est une amino-polysaccharide formé de 129 acides aminés de poids moléculaire 14500 daltons qui peut couper la liaison entre la N-acétylglucosamine et l'acide N-acétyl-muramique du peptido-glycane de la paroi de certaines bactéries Gram positives (85 - 241).

- . L'acide neuraminique présent dans le mucus, le plasma et l'urine analogue au mucopolysaccharide de la surface des cellules sur lequel se fixent les myxovirus grippaux avant de pénétrer les cellules. L'acide neuraminique va servir de substrat à l'enzyme virale détournant les virus des récepteurs cellulaires habituels.

L'action stérilisante du milieu acide stomacal (pH 2,3) se poursuit aussi au niveau du duodenum. Ajoutons également le rôle bactéricide de l'urine (pH 5,4) suffisant

pour prévenir l'infection colibacillaire possible en pH urinaire rendu alcalin. L'acidité vaginale est entretenue par le bacille de Doderlein qui dégrade le glycogène en acide lactique.

La flore bactérienne commensale vivant en symbiose avec l'hôte prévient la multiplication des microorganismes pathogènes. De plus les métabolites bactériens interviennent sur la croissance et la physiologie des muqueuses. Les animaux axéniques présentent une hypoplasie de leurs organes lymphoïdes qui jouent un rôle essentiel dans l'immunité.

L'antibiothérapie qui élimine les microorganismes sensibles sélectionne les bactéries résistantes (209).

Ces phénomènes biochimiques de résistance aux agents infectieux nous amènent à présenter ceux dont l'action reste topographiquement localisée.

II - FACTEURS DE RESISTANCE PROPRES AUX TISSUS (187)

Leur efficacité dépend de l'agent pathogène en cause.

Dans tous les tissus les cellules sont prises dans un réseau aux mailles plus ou moins lâches. Il est fait de fibres collagène et d'élastine au sein d'un gel de mucopolysaccharides riche en acide hyaluronique. De part sa viscosité ce gel peut gêner la mobilité des agents infectieux dépourvus de hyaluronidase.

1 - Potentiel d'oxydo-réduction

La tension d'oxygène locale est favorable pour la prolifération du B.K.* dans le parenchyme pulmonaire. A l'inverse sa diminution soudaine suffit pour provoquer la germination des spores de bacilles anaérobies.

* Bacille de Koch

2 - Substances tissulaires antibactériennes et antivirales

Une notion bien qu'elle ne soit pas classique mérite d'être signalée : pour FAUVE cité par BACH (13), tous les constituants sériques doués d'activité anti-infectieuse seraient présents à une faible concentration dans les sécrétions muqueuses et les espaces extracellulaires des organes.

D'autres substances antibactériennes ont été isolées : protamine, histone, spermine, nucléases. (181), (166).

3 - L'inflammation

Lorsque un agent pathogène franchit la barrière cutanéomuqueuse et survit aux conditions physico-chimiques des tissus, sa multiplication va susciter une suite d'évènements locaux caractéristiques de la réaction inflammatoire (13 - 148) sous l'action des médiateurs de l'inflammation.

a - une vasodilatation entraînant une hyperhémie

b - une exsudation plasmatique dispersant les agents pathogènes et les métabolites toxiques

c - l'activité glucolytique au niveau du foyer inflammatoire est liée au métabolisme des polynucléaires extravasés qui produisent à partir du glucose, de l'acide lactique.

d - l'hyperthermie

Pour la plupart des agents pathogènes la température interne du corps humain recouvre la température optimale nécessaire à leur développement. L'hyperthermie quelle soit locale ou générale freine le développement de ces

agents et aide l'organisme à combattre l'infection. DUCLAUX et GRANIER (75) soulignent l'importance des générateurs de fièvre qu'ils nomment pyrétogènes. Des pyrétogènes exogènes (bactéries) réagissent avec les cellules du système réticuloendothélial qui produisent à leur tour des pyrétogènes endogènes plasmatiques agissant sur l'hypothalamus antérieur qui élève la température de l'organisme.

La paroi des bactéries Gram négatives contient outre des protéines et des phospholipides, des lipopolysaccharides fixés sur les plaquettes et les leucocytes sanguins ; ces lipopolysaccharides stimulent le système réticuloendothélial qui libère des pyrétogènes endogènes.

Les bactéries Gram positives qui ne possèdent pas de lipopolysaccharides, activent les polynucléaires par leur phagocytose ou bien par leurs protéines qui se comporteraient comme un antigène chez un hôte sensibilisé, provoquant de la part des lymphocytes la production d'une "lymphokine" stimulus des granulocytes, monocytes et macrophages (13) (208).

Les pyrétogènes endogènes sont des protéines issues du métabolisme post-phagocytaire des leucocytes (la quantité de pyrétogènes endogènes serait en corrélation avec la lyse des granulations) (75).

Par la suite les cellules phagocytaires sont attirés par l'interférence de la libération des médiateurs (histamine, sérotonine, bradykinine) avec l'agrégation plaquettaire et l'exsudation plasmatique. La réaction inflammatoire est entretenue par les facteurs de la coagulation et les composants du complément. La margination et la diapédèse permettent l'intervention des cellules phagocytaires dans le foyer inflammatoire.

Il est bien probable que le risque infectieux devient plus menaçant dès lors qu'à l'effraction cutanéomuqueuse viennent s'additionner les troubles de l'oxygénation des tissus en particulier pulmonaire, l'emploi d'anesthésiques (40), les manipulations nécessaires à la réalisation de la circulation extra-corporelle. Les modifications histologiques et physiologiques résultantes peuvent aboutir au développement d'un déficit immunologique (78 - 87 - 58 - 204 - 211 - 3 -)

CHAPITRE II

-:-:-:-:-:-:-:-

LES CELLULES PHAGOCYTAIRES ET LA PHAGOCYTOSE

La morphologie des cellules phagocytaires est variée. Au noyau du polynucléaire divisé en lobes unis entre eux par des filaments nucléaires, s'oppose le matériel nucléaire ovalaire des éléments mononucléés.

A l'état normal, les polynucléaires sont les éléments les plus importants du sang circulant. Ils occupent 60 à 70 % de la population leucocytaire. Une leucocytose correspond à l'augmentation de leur nombre, à une nette diminution correspond une neutropénie. A la naissance, la polynucléose temporaire disparaît au bout de quelques mois, remplacée par une "neutropénie physiologique". C'est la formule inversée de la première enfance. Puis à l'adolescence (et pour le reste de la vie) les granulocytes vont représenter les 2/3 des globules blancs.

Dans le sang on distingue suivant l'aspect des granulations de trois types de polynucléaires après coloration au May-Grunwald-Giemsa :-les polynucléaires neutrophiles à fines granulations de teinte rose-violacé ou marron. Ils représentent 94 % des granulocytes

- les polynucléaires éosinophiles (5 %) à granulations volumineuses de teinte orangée, saumon

- les polynucléaires basophiles (1 %) à granulations plus volumineuses mais peu nombreuses, de teinte violet-noir.

Dans un premier temps, nous proposons la description du polynucléaire neutrophile. Les trois types de cellules étant identiques sur bien des points, nous mentionnerons seulement les particularités propres aux polynucléaires éosinophiles et basophiles. Puis dans un second temps, nous développerons la phagocytose. Les éléments mononucléés seront étudiés avec le système phagocytaire mononuclée.

A - LES CELLULES PHAGOCYTAIRES

I - PROPRIETES BIOLOGIQUES ET FONCTIONS DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

1 - Développement de la lignée granulocytaire et monocyttaire

La première description d'une cellule blanche sanguine est due à William HEWSON (173), il y a plus de deux siècles.

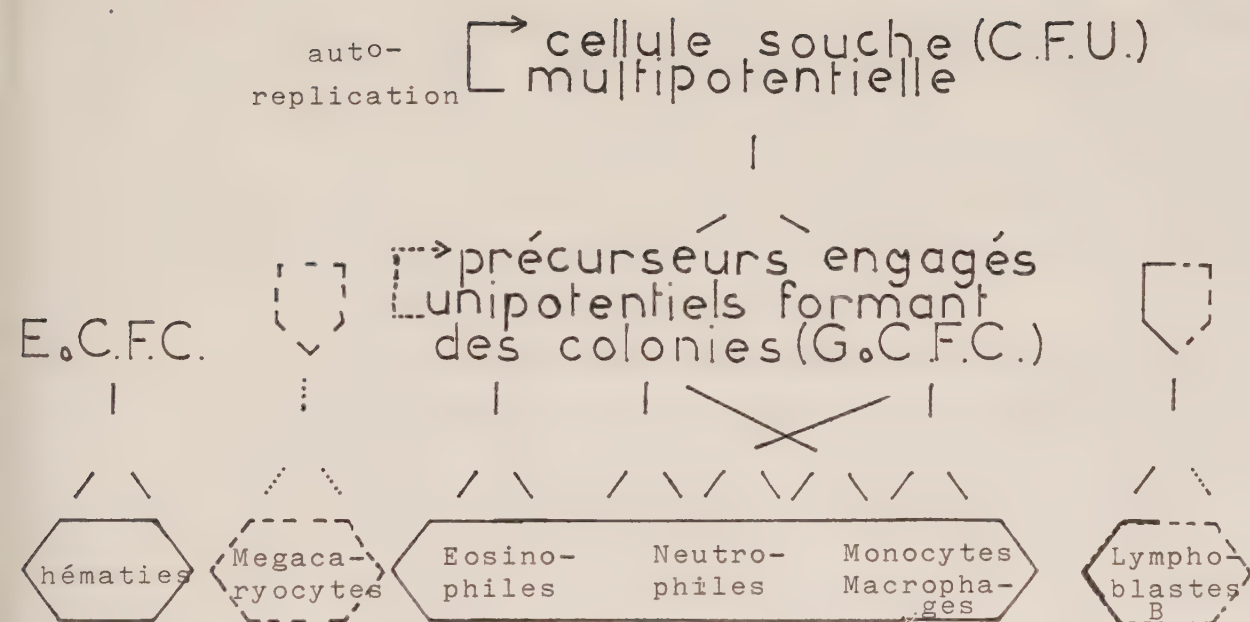
Depuis les descriptions et les spéculations d'HEWSON sur l'hématopoïese (ce dernier pensait que les globules "incolores" étaient les précurseurs des globules rouges et que ceux-ci se formaient dans la rate) on ne peut qu'être surpris du peu d'informations en notre possession sur les mystères de la production de l'un des systèmes cellulaires les plus accessibles du corps.

La granulopoïese est beaucoup moins bien connue que l'erythropoïese. Actuellement on peut proposer la figure 1 (voir page suivante)(63-108-172)

La vie du polynucléaire correspond à trois compartiments de la granulopoïese :

- un compartiment central médullaire qui est celui de

Figure 1. Modèle possible du système
des cellules-souche
(d'après DAO & METCALF)



Légende dans le texte

la naissance du polynucléaire à partir de la lignée granuleuse

- deux compartiments périphériques suivis successivement par les granulocytes mûrs : un secteur sanguin et un secteur tissulaire.

a - Le secteur central médullaire (fig. 2)

- Le système des cellules souches (28-108-172)

On dispose de systèmes permettant d'étudier chez l'homme le début de la granulopoïèse. Certains auteurs en particulier METCLAF (63) ont mis au point la technique utilisant un milieu gélifié semi-solide sur lequel la suspension médullaire est mise en culture. Cette suspension cellulaire contient des précurseurs susceptibles de former en une semaine un clone cellulaire qui prend le nom de "Cluster forming cells" (20-40 cellules) ou de "colony forming cells" (plus de 40 cellules) ou C.F.C. La C.F.C. est formée par divisions et évolution d'une cellule encore plus indifférenciée, ou "colony forming unit" (C.F.U.) qui forme une large plage cellulaire sur la rate lorsque l'on injecte une suspension de moëlle de souris à des souris irradiées.

Ces cellules-souche hématopoïétiques (108 - 172) sont douées d'auto-replication, reconstituant leur nombre initial lorsqu'une fraction est utilisée pour les besoins hématopoïétiques. Leur multipotentialité leur confère cinq possibilités (figure 1). Ces possibilités sont exprimées par les précurseurs (C.F.C. "in vitro") unipotentiels qui forment chacun une lignée différenciée. (63 - 173)

"In vitro", la culture de la lignée granuleuse chez l'homme aboutit à la formation de colonies. Selon le milieu de culture et la concentration de facteurs stimulants, la taille et la forme des C.F.C; "in vitro" varient.

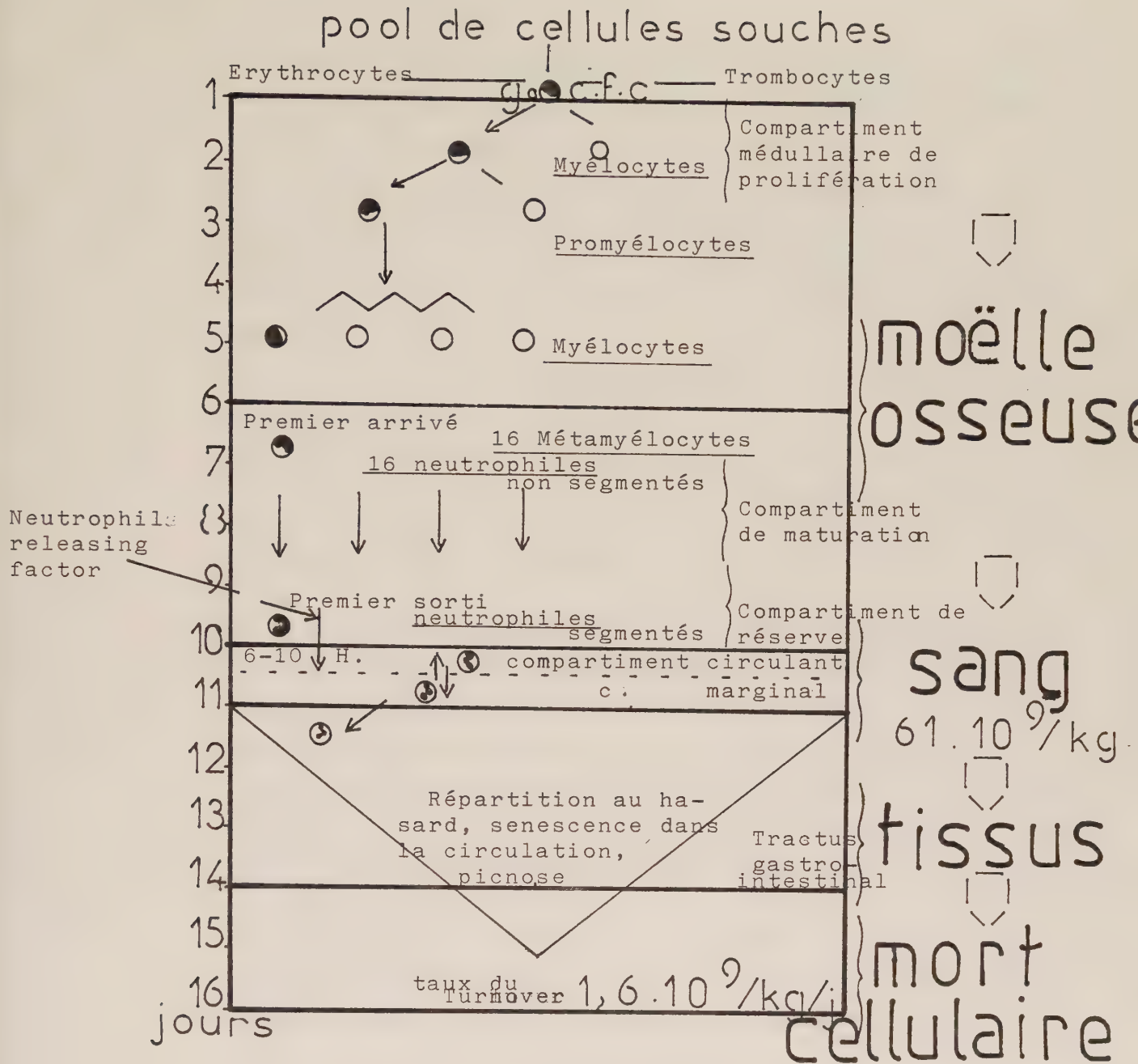


FIGURE 2 :

Diagramme des étapes de la maturation et cinétique des granulocytes (d'après ROBINSON et MANGALIK (173)).

Le "colony stimulating factor" ou C.S.F. pourrait bien être une protéine régulatrice de la production granulocytaire "in vivo". (74 - 108 - 173)

La maturation des granuleux paraît complète vers le 14^e jour après les stades de myelocytes et de métamyelocytes. Les granules des polynucléaires neutrophiles sont peroxydases positifs et prennent la coloration des phosphatases alcalines.

Les cellules mûres peuvent phagocyter des bactéries ou des levures et les détruire.

Les macrophages par contre possèdent des granulations estérases positives. Ils phagocytent moins bien que les polynucléaires. Ils ont déjà sur leur membrane les sites récepteurs pour le fragment Fc des IgG. (63).

De nombreuses expériences chez la souris comme chez les primates ont permis de démontrer que chaque colonie provient d'une seule cellule. Elles ont permis de déterminer l'origine du monocyte issu de la même cellule que le granulocyte chez le singe. Ce fait encore non confirmé chez l'homme semble possible comme l'indique la leucémie myelomonocytaire, maladie touchant les deux lignées à la fois. (28).

Il est difficile de préciser le nombre de C.F.C. chez l'homme normal, il semble plus élevé chez l'homme que chez la femme et chez les sujets jeunes.

- Compartiment prolifératif, maturation cellulaire

A partir de cette cellule engagée (C.F.C.) se situe un compartiment prolifératif où des divisions cellulaires successives aboutissent à la multiplication des cellules et à leur différenciation progressive (divers stades sur le frottis de moëlle). (28)

b - Le secteur périphérique sanguin

- Un secteur circulant

Dans le sang périphérique on trouve les polynucléaires mûrs à noyaux segmentés. Cette masse de granulocytes circulants représentent la moitié de la masse totale des granulocytes vasculaires ; les autres adhèrent aux parois des capillaires ou des veinules pour constituer la masse des granuleux marginaux. Le poumon semble être un site privilégié de ce phénomène.

- Un secteur marginal

Il existe des échanges et un équilibre constants entre eux. Le secteur marginal est mobilisé par l'adrénaline et les corticoïdes. La durée du séjour dans le secteur sanguin n'excède pas 12 à 36 heures. La cinétique des granuleux vasculaires est étudiée par la courbe d'activité spécifique des granuleux du transit vasculaire après injections de cellules marquées "in vitro". (73)

La demi-disparition des granuleux^{*} de la circulation est de 18 à 19 heures chez l'adulte normal. Les granuleux quittent le sang à l'occasion d'une inflammation ; ainsi 10^{11} polynucléaires disparaissent dans les muqueuses surtout dans l'intestin. L'afflux de granulocytes depuis les espaces vasculaires dans le carrefour oropharyngé, l'arbre trachéo-bronchique, la lumière intestinale et les voies urogénitales est sans nul doute protecteur pour notre économie. (31 - 32 - 73)

* granulocytes

2 - Etude du polynucléaire neutrophile normal (28)

a - La morphologie

- Le noyau

Le granulocyte neutrophile est une cellule arrondie de 12 à 14 microns caractérisée par un noyau segmenté dépourvu de nucléole aux pores nucléaires nombreux. La formule d'ARNETH (1904) permet une classification simple basée sur le nombre de lobes. A l'état normal le noyau ne comporte pas plus de 5 lobes.

Les caryoschizes sont des projections nucléaires retrouvées plus fréquemment dans les granulocytes par rapport aux autres éléments. Les plus importants sont les appendices sexuels. Pour BESSIS, leur apparition est accrue dans les états pathologiques.

- Le cytoplasme

Le cytoplasme acidophile contient outre un faible nombre de ribosomes beaucoup de particules de glycogène ainsi que des granulations. Après coloration au May-Grunwald Giemsa, s'opposent les granulations dites spécifiques (beige-marron) aux granulations azurophiles peroxydases positives. Leur nombre est très variable. Présentes dans tout le cytoplasme de la cellule elles sont néanmoins absentes dans les pseudopodes.

Les réactions cyto-chimiques sont utilisées pour le diagnostic de certaines maladies avec la mise en évidence des taux en phosphatases alcalines ou en glycogène. (110-193 - 226).

b - Les granulations dans la phagocytose (138)

Les granulations tiennent un rôle considérable dans le métabolisme de la cellule et au cours de la phagocytose.

Les différentes protéines synthétisées au niveau des ribosomes et accumulées dans les sacs du réticulum endoplasmique sont assemblées en granules au niveau de l'appareil de Golgi (28 - 38). Ces organites cytoplasmiques sont limités par une membrane sensible à l'action des corticoïdes (199)(239).

Grâce aux techniques de cytochimie ultrastructurale, il apparaît que les granulations de tous les mammifères, y compris chez l'homme (22 - 28 - 38) sont séparées en deux principales catégories produites en deux vagues successives lors de la maturation médullaire.

- les granulations azurophiles sont élaborées dès les premiers stades (pour cette raison, elles sont aussi nommées granulations primaires). Elles possèdent une taille de 0,5 micron, sont denses aux électrons, contiennent des hydrolases acides associées aux lysosomes, des phosphatases acides et la myéloperoxydase (22-61-129- 226) peroxydase propre aux neutrophiles et monocytes différente de celle des éosinophiles. En outre, elles renferment du lysozyme, des protéines cationiques, antimicrobiennes comme ^{la}phagocytine et la leukine et une substance acide mucoïde et des protéases neutres (52 - 176). Leur élaboration cesse au stade du promyélocyte.

- Une seconde catégorie de petites granulations apparaissent (ou granulations secondaires). Ces granulations spécifiques contiennent de la Lactoferrine (protéine(137) microbicide) du lysozyme, de la collagénase, des phosphatases alcalines (22 - 97-89-98 - 129- 226). Dans les polynucléaires sanguins les granulations spécifiques sont deux fois plus nombreuses que les granulations azurophiles.

- La dégranulation a lieu par la fusion de la membrane des granulations avec celle du phagosome (28 - 38).

La décharge protéique s'opère, séquentiellement, les granulations spécifiques fusionnant avec les granulations azurophiles (22). Le pH vacuolaire (129) s'acidifie permettant l'activation des enzymes antimicrobiens contenus dans les granulations primaires. La régulation du phénomène de dégranulation fait intervenir l'AMP et GMP cycliques qui réagiraient sur l'assemblage des microtubules et des récepteurs cellulaires spécifiques (225 - 232).

c - Etudes dynamiques

- Les mouvements pseudopodiques

A l'état vivant, ce sont les cellules sphériques douées d'une grande plasticité, se déformant comme les amibes lorsqu'ils rencontrent un support. Le début du mouvement d'un granulocyte comporte la formation d'une expansion cytoplasmique qui adhère au support ; ses bords se gélifient, quelques granulations envahissent ce pseudopode poussant le noyau et l'ensemble des granulations. L'uropode est la formation dynamique triangulaire ou prolongement caudal. Le nouveau voile formé à la nouvelle limite cellulaire se fixe en un point et ainsi de suite. La vitesse de progression est en fonction de la température, du pH, des agents pharmacodynamiques, de l'ordre de 20 à 40 μ /mn.

- Etapas de maturation de la série neutrophile

Le problème est brièvement exposé dans la figure 2 qui schématise la granulopoïèse et la cinétique médullaires du granulocyte.

Nous ne mentionnerons pas ici les notions hémobiologiques classiques ayant trait à la morphologie et aux caractéristiques des cellules de la lignée leucocytaire.

Le passage dans la circulation est vu lors de la cinétique.

3 - Propriétés biologiques

a - L'adhésivité

L'adhésivité est liée à l'étalement et à la phagocytose (239 - 256). L'adhésivité au verre est étudiée en faisant passer du sang hépariné à travers une colonne de perles de verre. La colchicine supprime l'adhésivité à des concentrations thérapeutiques mais n'affecte pas l'ingestion proprement dite (139). Il est important de connaître le comportement des leucocytes dans les matériaux utilisés lors d'une circulation extra-corporelle et le nombre des cellules endommagées ou perdues (39 - 132 - 146 - 238 - 134-)

b - La diapédèse

Le polynucléaire passe dans les tissus par diapédèse à travers l'endothélium capillaire. La margination résulte de leur accumulation sur la face interne de cet endothélium.

Physiologiquement cette face interne des veinules et artérioles ne possède pas de propriétés d'adhésivité. L'adhérence a lieu si un microtraumatisme est exercé ; au point touché, il y a adhésion des polynucléaires (ou des particules).

La margination n'est empêchée ni par l'héparine, ni par les anticoagulants (31). La microscopie électronique a montré comment le polynucléaire insinue un pseudopode entre les cellules endothéliales qui se chevauchent. Puis le reste du corps suit, les bords des cellules endothéliales écartés reprenant leur disposition initiale.

c - La cinétique des neutrophiles chez le sujet normal (32 - 74).

Dans les conditions normales on trouve dans le sang veineux de 1800 à 7300 neutrophiles segmentés ou non. Donc

toutes les cellules mûres formées dans la moëlle ne sortent pas dans le sang, la plus grande partie reste dans la moëlle osseuse c'est le compartiment de réserve mobilisable par les pyrogènes, les corticoïdes, un facteur inducteur comme le neutrophil releasing factor (32).

Dans la figure 2, la cinétique des granulocytes suit les étapes de la maturation (31 - 74 - 108 - 172 - 173).

- La cinétique des neutrophiles dans un exsudat inflammatoire (32)

Entre 1824 et 1850, DUTROCHET et d'autres auteurs décrivent l'adhérence des leucocytes aux vaisseaux sanguins et leur diapédèse vers les tissus. Ce phénomène par ailleurs a été étudié en détail par METCHNIKOFF (157). Actuellement, la microscopie électronique est à la base des observations dans lesquelles une microbrûlure sert de stimulus inflammatoire (32). A la suite du traumatisme, il se produit une vasoconstriction, transitoire suivie d'une vasodilatation. A la fuite plasmatique s'associe une agglutination de globules rouges et un afflux de granulocytes qui viennent adhérer aux parois des capillaires et des veinules. La diapédèse suit l'adhérence. Le neutrophile plaqué sur l'endothelium refoule celui-ci à l'aide de petits pseudopodes. Le franchissement de la membrane basale et des fibres de collagène demande plus de temps. Une fois dans l'espace extra-vasculaire le déplacement des neutrophiles semble avoir lieu au hasard mais la concentration maximale en cellules est bien la zone la plus altérée (28). L'origine sanguine suffit à expliquer la présence des neutrophiles au sein d'un exsudat. Il existe un grand nombre d'arguments en faveur de l'existence de facteurs chimiotactiques mis en évidence "in vitro" mais la démonstration reste à faire "in vivo" (125). La diapédèse des neutrophiles ne se pro-

duirait pas sur les tissus non lésés. (31). REBUCK, BOGGS ont étudiés la migration des neutrophiles dans les exsudats inflammatoires. A la suite d'une simple blessure de la peau en 30 minutes, on retrouve des polynucléaires dans l'exsudat ; si la lésion est résolutive, à la 24e heure les granulocytes sont remplacés par des monocytes.

Dans un abcès chronique, la migration des neutrophiles peut se poursuivre pendant longtemps. (31 + 32).

- Mécanismes modifiant le nombre des polynucléaires (neutrophiles)

Le taux des neutrophiles circulants est situé autour de 4300 ± 1200 polynucléaires neutrophiles par ml. Ce taux comprend 3670 ± 1110 segmentés et 630 ± 110 non segmentés (74).

Il existe de grandes variations individuelles autour de cette moyenne (système oscillant contrôlant la granulopoïèse) (168). Au cours d'une journée des fluctuations apparaissent par mobilisation des polynucléaires marginaux (exercice musculaire, lumière, émotions, nourriture). L'existence d'un cycle de 14 à 23 jours d'une amplitude de 1 à 1500 polynucléaires neutrophiles par mm³ est admise par tous les auteurs. Pour MORLEY (94) la neutropénie cyclique en serait l'exagération. Le taux de leucocytes varie aussi selon le sexe, après la cinquantaine, au cours des saisons (froid).

. Les mécanismes de la régulation de la leucocytose font intervenir : (32 - 74)

+ un changement de la répartition des compartiments marginaux et circulants

+ un changement du taux de libération des réserves médullaires

+ un changement du taux de la disparition des granuleux vasculaires (fuite tissulaire, mortalité intravasculaire).

. Pour les mécanismes des neutropénies on retrouve :

+ un trouble de la répartition : à la période de guérison des leucopénies, il y a restitution de la masse des granulocytes marginaux avant celle des circulants.

+ un trouble de la production
+ un trouble de la margination.

. Tous ces mécanismes peuvent être rapidement mis en jeu. L'inflammation accélère la fuite des granulocytes hors du compartiment marginal. Certains auteurs (108) émettent l'hypothèse de l'existence d'une substance entretenant la diapédèse des polynucléaires. BOGGS (31) soupçonne l'existence d'un "neutrophil releasing factor".

d - L'endocytose

Sous le terme d'endocytose sont réunis tous les modes de pénétration des substances dans la cellule. Ces phénomènes relèvent du même mécanisme général mais sont morphologiquement différents : phagocytose, microphagocytose, micropinocytose, phagotrophie et rhophéocytose. (28). Le phénomène d'endocytose se produit par la mise en jeu de deux sortes de processus. Le premier fait intervenir les ions, les petites molécules. Ces derniers transitent à travers la membrane plasmatique cellulaire par diffusion, dialysés à travers le complexe membranaire lipido-protidique. Le second a lieu lors de la phagocytose, de la pinocytose, ou bien de la rhophéocytose. Il dépend des modifications du cytoplasme (voiles, pseudopodes, invaginations). Ce mécanisme permet d'introduire dans le cytoplasme des quantités importantes de particules solides et de liquide inter-cellulaire. Les parcelles du milieu intériorisé dans la cellule restent pendant un certain temps séparées du cytoplasme par une formation limitante issue de la membrane plasmatique.

Ainsi le contenu vacuolaire n'est pas intégré à la substance même du cytoplasme. Cela permet la digestion des produits englobés par les enzymes que la cellule libère dans la vacuole. Progressivement, il y a dissolution au travers du tamis vacuolaire des molécules digérées.

II - PROPRIETES BIOLOGIQUES ET FONCTIONS DES EOSINOPHILES (50-88)

1 - Structure et biochimie des eosinophiles

Morphologiquement, les polynucléaires éosinophiles restent semblables aux neutrophiles exception faite des granulations orangées losangiques de 0,5 à 1,5 μ . Ils possèdent également un plus grand nombre de mitochondries et un complexe de Golgi plus développé avec un appareil nucléaire volontiers bilobé (68 %) (28).

Les éosinophiles sont caractérisés par de grandes granulations intracytoplasmiques en forme de disques biconvexes et bordées par une double membrane. La matière peu dense aux électrons est centrée par un noyau cristallin.

Les études histochimiques et biochimiques ont montré la présence d'enzymes lysosomiales dans les granulations des déshydrogénases, des amino-peptidases, et des phosphatases acides (présence de phosphatases alcalines pour le polynucléaire neutrophile). L'activation de ces enzymes nécessite la présence de zinc, cuivre, manganèse, magnésium et cobalt. Comme le granulocyte neutrophile, l'éosinophile libère des pyrétogènes leucocytaires (159). Il diffère du neutrophile par la présence

d'une cathepsine, d'une ribonucléase, d'une β -glucoronidase, d'une peroxydase, d'une aryl-sulfatase ainsi que de plasminogène.

La peroxydase est antigéniquement différente et celle du système bactéricide des polynucléaires neutrophiles et de plus cyanure-insensible. Elle est libératrice d'histamine en présence de mastocytes. L'arylsulfatase pourrait inactiver la "slow reacting substance anaphylaxis".

En revanche, l'éosinophile est dépourvu de lysozyme et de "phagocytine".

2 - Cinétique des éosinophiles

Après leur maturation passée dans la moëlle osseuse ($T \frac{1}{2} = 30 - 60$ minutes ; polynucléaire neutrophile = 4 - 6 H.), un bref passage circulatoire leur permettrait d'activer leur maturation dans la rate ($T \frac{1}{2} = 8 - 12$ jours). De là ils se rendent plus particulièrement aux organes en contact avec le milieu environnant (poumon, peau, intestin).

3 - Chimiotactisme des eosinophiles (159)

Les complexes antigènes-anticorps, les agrégats de gammaglobulines ainsi que les particules de latex sont capables de susciter une éosinophilie.

Certains antigènes parasitaires sont doués de propriétés éosinophilo-tactiques, d'autres pas. La présentation de l'antigène parasitaire semble importante (88). Le développement d'anticorps de la classe des IgE entraîne une éosinophilie.

Toutefois, cette manière d'envisager la spécificité des anticorps est incomplète. WARD et son équipe (cité par 88) ont montré que les éosinophiles sont mobilisés avec de complexes antigènes-anticorps IgG par l'activation du complexe C_{567} du complément. Ces complexes immuns retenus dans les tissus rendent compte de l'éosinophilie tissulaire en l'absence d'éosinophilie sanguine. Pour GIRARD (88) cette observation amène la constatation suivante : des systèmes non immuns : endotoxines ou systèmes enzymatiques peuvent activer des séquences du complément expliquant la présence d'une éosinophilie sans réaction immunologique.

4 - Fonctions des eosinophiles

La phagocytose est une propriété fondamentale des éosinophiles. Dans le tableau suivant sont comparés les capacités phagocytaires des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles.

(d'après GIRARD et WURSTEMBERGER)

Propriétés	Eosinophile	Neutrophile
PHAGOCYTOSE		
- Bactéries	+	+ +
Escherichia coli		
Staphylococcus aureus		
Staphylococcus albus		
Listeria monocytogenes		
- Hématies + C4	+ +	+ +
- Latex	+	+ +
- AG - AC complément	+ +	+
- Action bactéricide	+	+ +
AG - IgG complexes	+ +	+ +
AG - IgE complexes	+ +	+
Granules mastocytes	+ +	+

Toutefois cette propriété varie considérablement selon les espèces animales étudiées. Si la peroxydase est déversée dans les phagosomes après phagocytose par les éosinophiles, elle semble incapable de réagir avec les systèmes bactéricides nécessitant l'intervention du peroxyde d'hydrogène et d'un halogène. Les éosinophiles ne possèdent pas de récepteurs pour la fraction FC des IgG. La réponse oxydative des éosinophiles est due à l'augmentation de l'activité de la nicotinamide-adénosine-dinucléotide-phosphate réduit (NADPH)-oxydase plutôt qu'à celle de la NADH-oxydase soluble. (16). L'activité métabolique de repos non stimulée par la phagocytose est supérieure à celle du neutrophile.

En plus de ces propriétés polyvalentes de phagocytose des arguments expérimentaux et cliniques rattacheraient l'éosinophilie au système immunitaire thymodépendant (afflux éosinophile abaissé en présence de sérum anti-leucocytaire).

Les éosinophiles semblent posséder également une activité anti-inflammatoire. RIDDLE et BARNHARDT (cités par GIRARD 88) ont décelé la présence de plasminogène dans les granulations des éosinophiles : on peut supposer une activité de ces cellules dans les phénomènes de fibrinolyse liés à l'inflammation.

Il est connu maintenant que les éosinophiles présentent des propriétés anti-histaminiques, soit "in vitro" soit "in vivo". L'inhibiteur libéré par les éosinophiles agissant sur les mastocytes augmentant leur taux intracellulaire d'A.M.P. cyclique serait une prostaglandine E1 - E2 (HUBSCHER T., J. Immunol., 1975, 114, 1389)

Les éosinophiles conjointement aux neutrophiles participent à l'inflammation par leur aptitude phagocytaire grâce à leur équipement lysosomal et à la présence de plasminogène dans les granulations.

III - ROLE DES BASOPHILES ET MASTOCYTES

1 - Le basophile

C'est l'élément le plus petit (10μ) et quantitativement mineur dans le sang circulant (35 à 70/mm³).

a - Granulations

Les granulations (0,2 à 1 micron) volumineuses, peu nombreuses (30 à 80) après étude cytochimique, révèlent la présence de mucopolysaccharides, d'héparine et d'histamine (la moitié de l'histamine des cellules sanguines).

Par la méthode de SHELLEY et JUHLIN, les enzymes lysosomiales détectées sont des déshydrogénases, diaphorases, histidine-décarboxylases ainsi que des peroxydases; en revanche, il n'y a pas de phosphatases-alcalines.

b - Fonctions

Les fonctions des basophiles en dehors de la production d'héparine et d'histamine se résument surtout au phénomène de la dégranulation. Certes ils possèdent des mouvements amœboïdes mais ils restent peu actifs et n'ont qu'un pouvoir phagocytaire réduit.

La dégranulation des polynucléaires basophiles a lieu lors des réactions antigènes-anticorps de type anaphylactique (1962 SHELLEY)(28)

Cette dégranulation s'accompagne d'une libération d'histamine.

Les grandes lignes de la physiopathologie du choc anaphylactique sont connues (114). Le conflit allergène-anticorps entraîne, par la lyse des éléments cellulaires, la libération de médiateurs chimiques responsables des désordres cardiovasculaires : fuite plasmatique par augmentation de la perméabilité capillaire : chute du volume

sanguin circulant entraînant la chute du débit cardiaque, de la tension artérielle par hypovolémie et vasodilatation généralisée.

2 - Le mastocyte

Ces éléments tissulaires sont étudiés après les granulocytes basophiles dont ils partagent les fonctions dans les réactions d'allergie immédiate.

Leur localisation est le tissu conjonctif des organes lymphoïdes centraux et périphériques ainsi que le foie et la peau. Leur durée de vie est inconnue.

Le mastocyte mûr est une cellule d'assez grande taille au cytoplasme ramifié possédant de nombreuses granulations spécifiques riches en héparine, histamine, sérotonine, ainsi qu'en fer et en zinc (28 - 114).

Le mastocyte est animé de mouvements amiboïdes peu marqués. Par clasmatose, il décharge ses granulations qui sont phagocytées par les granulocytes éosinophiles et les histiocytes. Cette excrétion granulaire ne semble pas altérer les cellules ; elle a lieu sous l'action d'ACTH, de Dextran, de sulfate de protamine, ou d'un pH acide.

Il joue un rôle important dans toutes les réactions inflammatoires locales.

Il possède des récepteurs membranaires pour les IgE.

Il constitue la principale réserve tissulaire d'histamine et d'héparine impliquée dans le transport des lipides et l'incoagulabilité sanguine.

B - PHAGOCYTOSE NORMALE DU POLYNUCLEAIRE NEUTROPHILE
(2 5 3)

Dans la phagocytose, la particule étrangère est, par un processus dévagination, isolée dans une vacuole phagocytaire ou phagosome (2 7 4). Les cellules phagocytaires sont les monocytes, les macrophages et les polynucléaires (principalement neutrophiles). Le granulocyte se dirige vers le signal par chimiotactisme en l'occurrence une bactérie, puis reconnaît celle-ci grâce à l'opsonisation.

I - CHIMIOTACTISME (2 6). (1 2 5).

1 - Généralités

Sous le nom de chimiotaxie, c'est PFEIFFER qui a désigné le premier cette propriété particulière (83).

a - Définition

Le chimiotactisme est l'apanage des cellules mobiles à se mouvoir activement en direction de substances chimiques ou cytotaxines ; celles-ci diffusant à partir des foyers inflammatoires provoquent l'apparition d'un gradient. Elles proviennent de "procytotaxines" plasmatiques activées par des substances cytotaxigènes produites par les germes et incapables d'agir directement par elles-mêmes sur les polynucléaires (1 2 5).

b - Importance

Le chimiotactisme des polynucléaires sanguins constitue une des étapes importantes de la réponse inflammatoire à l'agression bactérienne. Il est la première étape de la phagocytose participant à la reconnaissance de substances étrangères et à l'accumulation des cellules au niveau des foyers inflammatoires.

c - Les cellules mobiles

Le chimiotactisme des monocytes et histiocytes est semblable en tout point à celui des granulocytes. Nous verrons les mécanismes de la migration responsables de la cinétique cellulaire, puis les facteurs chimiotactiques et enfin, l'évaluation de la migration et sa pathologie. Depuis KASS et DEBRYN en 1967, on sait que les cellules immatures, les hématies, les lymphocytes ne possèdent pas d'activité chimiotactique. RUSSEL et coll. en 1975 (247) et WILKINSON et coll. en 1976 (247) ont montré cependant que les lymphoblastes B sont attirés par des substances chimiques.

2 - Les mécanismes de la migration leucocytaire

L'existence d'un chimiotactisme négatif semble être niée par tous les auteurs.

a - Moyens d'étude

Diverses techniques permettent de mesurer le chimiotactisme : technique histologique simple, technique d'observation visuelle avec enregistrement, technique des tracés photographiques, du filtre Millipore, du tube capillaire.

KELLER et coll. (125) font état de critères devant être rigoureusement respectés pour évaluer le chimiotactisme, aussi certaines techniques inadéquates doivent être abandonnées (23, 125, 197). Leur analyse permet de fixer comme technique utilisable celle de BOYDEN mais dans un système à double filtre afin d'empêcher toute perte cellulaire. (197).

b - Mobilisation

Les travaux effectués sur les amibes et les fibroblastes rendent compte de l'importance des mouvements amiboïdes dans le chimiotactisme.

La plupart des auteurs estiment que ce pouvoir est dû à une transformation gel-solution ainsi qu'à la myosine, élément de la fibre musculaire lisse, mise en évidence dans le cytoplasme des macrophages et des lymphocytes. La microscopie électronique a permis de situer des microfibrilles (production d'énergie) et des microtubules (utilisation de l'énergie) dans les cellules phagocytaires ; cependant leur rôle dans la mobilité leucocytaire n'est pas entièrement saisi à l'heure actuelle. Ainsi la cytochalasine B inhibe le chimiotactisme mais agit sur le transport du D-2-doxyglucose et de la glucosamine et sur l'adhésivité leucocytaire (82).

SPOONER(cité 125) a montré qu'à des concentrations lésant les microtubules, la colchicine ne gêne pas les mouvements cellulaires, alors que pour BOREL et WARD (33) des concentrations supérieures inhibent le chimiotactisme des neutrophiles.(139).

Il semble que le noyau ne soit pas impliqué directement dans l'accomplissement des mouvements cellulaires.

KELLER et BESSIS (28 - 124) ont montré que des fragments d'hyaloplasme de leucocytes humains peuvent effectuer des mouvements, être attirés par des facteurs chimiotactiques et phagocyter des bactéries. Cependant, les polynucléaires le plus actifs dans les foyers inflammatoires sont uniquement les plus segmentés ; les non segmentés restent volontiers circulants ne marginant pas.

Enfin GOETZL et AUSTIN(cité 125)démontrent qu'à une stimulation du métabolisme glucidique aérobie est associée une réponse maximale du chimiotactisme des neutrophiles humains.

D'après KELLER, SORKIN, ZIGMOND, HIRSCH (125)

la réponse des neutrophiles à une stimulation chimiotactique est fonction des conditions d'expérience. En l'abs-

ence d'un gradient, les cytotoxines peuvent augmenter la migration non dirigée, et cela surtout aux faibles concentrations. Un gradient chimiotactique peut aboutir à une séquestration des cellules, des cellules resuspendues dans un tel milieu ne pourront plus répondre à un gradient, mais une réponse efficace à un gradient chimiotactique ne s'observe que si le milieu de suspension cellulaire possède peu ou pas d'activité chimiotactique.

Pour KELLER et coll. (125) aucun argument convaincant ne permet d'affirmer qu'il y a une différence dans la capacité des cellules à migrer au hasard (non dirigée) et de répondre à une stimulation chimiotactique (dirigée) compte tenu de nos connaissances actuelles. Cette question reste l'objet d'une controverse considérable. Le polymorphisme cellulaire des exsudats inflammatoires peut être interprété par le fait suivant : certaines cytotoxines agissent spécifiquement sur un certain type de cellules (247). Les cellules en répondant de la sorte à une stimulation chimiotactique reconnaîtraient un signal particulier qui dans le cas du chimiotactisme serait un gradient. Cette reconnaissance, pour KELLER et SORKIN (125), serait basée sur l'existence de récepteurs chimiotactiques cellulaires différents dans leur sensibilité à l'action des cytotoxines. Si l'existence de tels récepteurs reste à démontrer, WISSLER et coll (cité . 125) ont pu identifier un système binaire de peptides sériques (anaphylatoxine et rocytotaxine) induisant le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, les macrophages restant indifférents.

Pour WILKINSON (247) qui a étudié l'activité chimiotactique des protéines à structure modifiée, ce sont les groupes non polaires à l'intérieur de la molécule de

cytotaxine qui sont d'une importance capitale pour la reconnaissance chimiotactique.

Certains auteurs se sont attachés à déterminer quelles enzymes cellulaires sont nécessaires à la chimiotaxie.

En conclusion, d'autres travaux doivent permettre une meilleure compréhension des mécanismes de base de la mobilité cellulaire et en particulier la signification de ces enzymes ; s'agit-il d'une action spécifique ou bien interfèrent-elles avec d'autres fonctions comme la phagocytose .

c - Nécrotactisme

Des expériences de destructions cellulaires ont permis d'observer qu'une seconde après la destruction au laser d'une cellule, les granulocytes se dirigent en ligne droite vers la cellule endommagée malgré les courants ambiants contraires, vivement s'il s'agit de polynucléaires, à un degré moindre pour les éosinophiles et monocytes tandis que les lymphocytes restent insensibles. Les cellules mortes depuis longtemps n'attirent pas les granulocytes ni les macrophages parcequ'elles auraient déjà exsudé leur substance chimiotactique. Ces phénomènes ont été comparés à l'attitude des squales nageant sans porter la moindre attention aux uns et aux autres mais se précipitant sur l'un d'eux après une blessure qui laisse échapper son sang. (28).

3 - Les facteurs de régulation du chimiotaxisme

a - Facteurs chimiotactiques

KELLER et SORKIN (125) comme beaucoup d'auteurs distinguent les substances douées d'une action stimulante directe, les cytotaxines, de celles qui induisent leur formation, les cytotaxigènes (tableau p. 36).

TABLEAU DES CYTOTAXINES (125)
d'après KELLER, HESS, COTTIER

I - NEUTROPHILES

Cytotaxines exogènes des neutrophiles

Cytotaxines bactériennes (208)

Caséïne

Peptone

Cytotaxines endogènes des neutrophiles

C5a

C567

C3a

Système binaire de peptides sériques leucotactiques
Kalikréine

Proactivateur du plasminogène

Produits de scission de la fibrine

Produits de scission du fibrinogène

Produits de scission du collagène

IgG traitée par protéase

Facteur de transfert humain

Protéines dénaturées

Prostaglandine E

Hématies mortes

Facteurs dérivés des polynucléaires

Facteurs dérivés des lymphocytes

Produits de cellules infectées par virus

II - EOSINOPHILES

Bactéries(streptococcus pneumoniae)

C5a

C3a

"Eosinophil-chemotactic factor of anaphylaxis" produit par mastocytes

Facteurs dérivés des lymphocytes

Facteurs dérivés des cellules tumorales

III - BASOPHILES

C5a

C567

facteurs dérivés des lymphocytes

Les cytotoxines proviennent de sources diverses, endogènes ou exogènes. On a voulu lier leur formation dans le sérum ou le plasma au système complémentaire, au système kallikreine, au système plasmine, et aux réactions séquentielles de la coagulation. L'énumération des cytotoxines présentée dans le tableau est faite d'après KELLER et coll. (125). Il convient de souligner que certains de ces médiateurs sont discutés et que la signification d'autres sont l'objet de controverses.

b - Inactivateurs des cytotoxines

Les données actuelles les concernant sont peu nombreuses. La demi-vie des cytotoxines formées après injection du zymosan serait vraisemblablement inférieure à 25 minutes pour WOOD (cité par 125). Au contraire "in vitro", la demi-vie des cytotoxines dans le sérum ou le plasma est relativement longue. L'anaphylatoxine inductrice de la chimiotaxie n'a pas pu être mise en évidence dans le sérum de plusieurs espèces y compris l'espèce humaine, car de puissants inactivateurs sous formes d'enzymes activées sont présents dans le sang circulant.

De même, BOKISCH (cité par 125) démontre que si la trypsine neutralise l'activité contracturante de l'anaphylatoxine sur le muscle lisse, elle laisse intacte son activité chimiotactique. L'anaphylatoxine et la cocytotoxine sont inactivées par une enzyme de transpeptidation en trois protéines (27). En outre BEREMBERG et WARD (cité par 27) ont mis en évidence dans le sérum humain normal un inactivateur distinct de l'anaphylatoxine qui agirait directement et irréversiblement sur un grand nombre de cytotoxines.

c - Les inhibiteurs

VILDE (241) vient de mettre en évidence l'existence chez des malades présentant des infections bactériennes à répétition des inhibiteurs de la chimiotaxie.

Cependant KELLER et coll. (125) rapportent aussi l'apparition d'inhibiteurs dans les sérums ou plasmas de donneurs humains normaux. La formation et la nature de ces facteurs thermostables non dialysables n'ont pas été élucidés. Pour ces mêmes auteurs, ces inhibiteurs qui s'opposent aux migrations dirigées et non dirigées n'empêchent ni la phagocytose, ni l'intense activité métabolique que reflète la réduction du nitrobleutetrazolium.

KLEINERMAN (cité par 125) a démontré aussi que les monocytes humains subissent une dépression de leur chimiotactisme à la suite d'infections par herpès simplex et des virus grippaux. Les rapports fonctionnels qui existent entre le chimiotactisme et la phagocytose sont intimes. Les divers systèmes effecteurs de la réponse inflammatoire s'influencent mutuellement. (201)

Pour CARTER cité par KELLER (125), la fixation des leucocytes sur le substrat constitue une condition première pour la migration.

D'après KELLER (125) la phagocytose de particules inertes (complexes anticorps-antigène, latex) ou vivants provoque une baisse de la migration, comme elle favorise la libération de cytotoxines et de cytotoxigènes d'une part et celle d'inhibiteurs d'autre part.

BECKER (27) montre la libération d'enzymes lysosomiales par stimulation chimiotactique.

Au cours de la coagulation, les leucocytes, les thrombocytes ainsi que le fibrinogène libèrent des facteurs cytotoxiques. Les macrophages sont sensibles à l'action du sérum normal (33-). Les produits de dégradation de la fibrine et de la plasmine possèdent une puissante activité chimiotactique sur les polynucléaires. L'interaction de la plasmine sur la fraction C3 du complément

forme le C3a doué d'activité chimiotactique vis à vis des neutrophiles et des macrophages. La formation de C3a est possible aussi par l'interaction de la streptokinase et du plasminogène. Des médiateurs vaso-actifs tels que histamine, sérotonine, bradykinine et kallidine en sont dépourvus. La prostaglandine E1, pour KALEY et WEINER (cités par⁽¹²⁵⁾) exerce une activité chimiotactique vis à vis des neutrophiles cellulaires résultat qu'infirmement KELLER et coll. (125).

En conclusion, ces études démontrent que plusieurs systèmes enzymatiques quoique différents sont intriqués les uns aux autres pour participer à la formation de cytotoxines. Le phénomène clé au sein de tels processus pourrait être l'activation du facteur Hageman(XII).

II - L'OPSONISATION (183).

C'est DENYS et LECLEF en 1895, qui démontrent l'action particulière d'un immun-sérum sur les bactéries correspondantes en les rendant plus sensibles à l'action des cellules phagocytaires.

Le phénomène d'opsonisation résulte de la fixation sur les bactéries d'une substance sérique spécifique ou non qui facilite l'adhésion de la bactérie au protoplasme de la cellule phagocytaire et à laquelle WRIGHT et DOUGLAS voilà plus de 70 ans donnèrent le nom d'OPSONINE qui signifie "préparer la nourriture". (252).

1 - La fonction des opsonines

Toute protéine sérique qui remplit cette condition mérite le nom d'opsonine. L'hétérogénéité des opsonines a été établie par un grand nombre d'expériences. La dé-

couverte de ALMORTH WRIGHT (252) constitue le maillon important dans la chaîne des phénomènes qui lie les processus immunitaires humoraux à ceux de l'immunité cellulaire.

La signification particulière des opsonines est donnée par leur place parmi les mécanismes de défenses antibactériennes de l'hôte contre des agents pathogènes qui se comportent essentiellement comme des parasites extra-cellulaires.

WOOD (cité par 249) a montré que l'action pathogène des souches des pneumocoques, des streptocoques et des klebsiella est liée à leur multiplication dans un milieu extra-cellulaire. Cette virulence est détenue grâce aux propriétés anti-phagocytaires de leur surface, leur conférant le pouvoir de résister aux cellules phagocytaires. Cependant, une fois opsonisées, ces bactéries sont plus facilement captées et lysées.

2 - Les mécanismes d'opsonisation et leur signification biologique (249)

Certaines opsonines apparaissent sous l'influence de l'immunisation, ce sont des anticorps de la classe des immunoglobulines G et M. Les IgG sont opsonisantes par elles-mêmes en l'absence de toute intervention du complément. Seules les fractions IgG1 et IgG3 possèderaient une telle activité (249).

Les IgM deviennent opsonisantes qu'après avoir fixé les composants C1, C4 et C2 du complément. D'autres opsonines sériques sont présentes indépendamment de toute immunisation. Il s'agit d'une part des opsonines thermostables, et d'autre part des anticorps naturels dont la signification reste controversée.

a - Anticorps spécifiques

Les anticorps IgG sont responsables de la majeure partie de l'activité opsonisante des immuns-sérums (184). Il ressort des expériences "in vitro" que les anticorps 7S sont plus efficaces que les 19S pour stimuler la phagocytose "in vitro" des bactéries par les granulocytes humains sanguins. (142)

L'anticorps spécifique est dirigé alors contre un antigène situé à la surface bactérienne : polysaccharide capsulaire spécifique de type anti-phagocytaire dans le cas du pneumocoque ; protéine M de la paroi cellulaire streptococcique (219) ; l'antigène O somatique des bactéries Gram négatives. (254).

Cette fixation à immunodéterminant se fait par l'intermédiaire des sites qui se trouvent sur la partie F (ab')₂ de la molécule. (49).

La partie Fc opsonisante (194) est en mesure alors de se lier aux récepteurs membranaires de la surface des cellules phagocytaires (155). (29).

Ainsi l'anticorps spécifique commence par reconnaître le caractère étranger de la bactérie, s'y fixe et sert de lien avec la cellule phagocytaire. (222).

b - Activation du complément

JOHNSTON, KLEMPERER et ALPER (118) ont rapporté que les anticorps spécifiques fixent la fraction C1 du complément déclenchant l'activation du complément.

L'activation du complément doit aller jusqu'au C3 au moins. Les sérums chauffés par l'E.D.T.A., par le venin de cobra qui détruit le C3, n'ont aucun pouvoir opsonisant ainsi que les sérums déficients congénitalement en C2 ou en C3 (13). Par contre les sérums déficients en C5 (souris MuB1) ou en C6 (lapin) ont un pouvoir opsonisant normal (13).

c - La properdine (30)

La properdine décrite par PILLEMER peut par l'activation du composant C3 révéler les propriétés opsonisantes de ce dernier. (186)

SMITH et coll. (219) remarquent que le sérum normal de rat ou de cobaye possède une activité opsonisante efficace sur les pneumocoques encapsulés qui s'accompagne d'une consommation importante de C3 et un peu moindre en C1, C4 et C2.

Récemment JOHNSTON et coll. (118) ont démontré que les sérums humains congénitalement déficients en C2 suscitent une activité opsonisante normale vis à vis des bactéries Gram négatives (*E. coli*, *Proteus*) et Gram positives (*staphylocoques*, *pneumocoques*).

Il a été démontré que l'activité "H.L.O" (heat labile opsonin) du sérum normal non immunisé comporte le clivage du C3 avec la fixation de C3b sur la particule à phagocyter. De même la fraction C5b se comporte comme une opsonine. WINKELSTEIN et coll. (249) ont montré que l'activation de C3 et de C5 s'opère par la voie alterne ou système properdine. Pour ces auteurs l'activation se fait dans le cas de bactéries Gram négatives, par des anticorps sériques. Dans le cas de bacilles Gram négatives, la présence d'anticorps ne serait pas nécessaire, la voie alterne pouvant être activée par des lipopolysaccharides bactériens, ceci explique l'activité opsonisante normale des animaux axéniques, ainsi que celle du sérum de malade agammaglobulinémique. (248)

Quelle que soit la voie mise en jeu, l'opsonisation dépendante du complément relève de l'activation du C3 grâce à ces propriétés peptidasiques (inhibées par peptides contenant acides aminés aromatiques comme glycyl-L-tyrosine). PELTIER cite les travaux d'EDEN et coll.

montrant que les monocytes humains ainsi que les monocytes, lymphocytes et polynucléaires de souris ont des récepteurs spécifiques pour le C3 activé. (182).(29).

3 - Anti-opsonines (155)

Certaines globulines sériques par leur réaction soit avec le C3, soit avec les IgG sont capables "in vitro" de s'opposer à leur activité opsonisante. (183).

a - Antigammaglobulines

L'addition de facteur rhumatoïde à un système phagocytaire (bactéries + IgG + Polynucléaires) entraîne une inhibition de la phagocytose et non de la lyse intracellulaire en réagissant avec la partie Fc des anticorps anti-bactériens.

b - Les anticorps anti-complément

Ils bloquent la phagocytose dans le cas où l'opsonisation dépend des opsonines thermolabiles donc du complément.

III - L'INGESTION

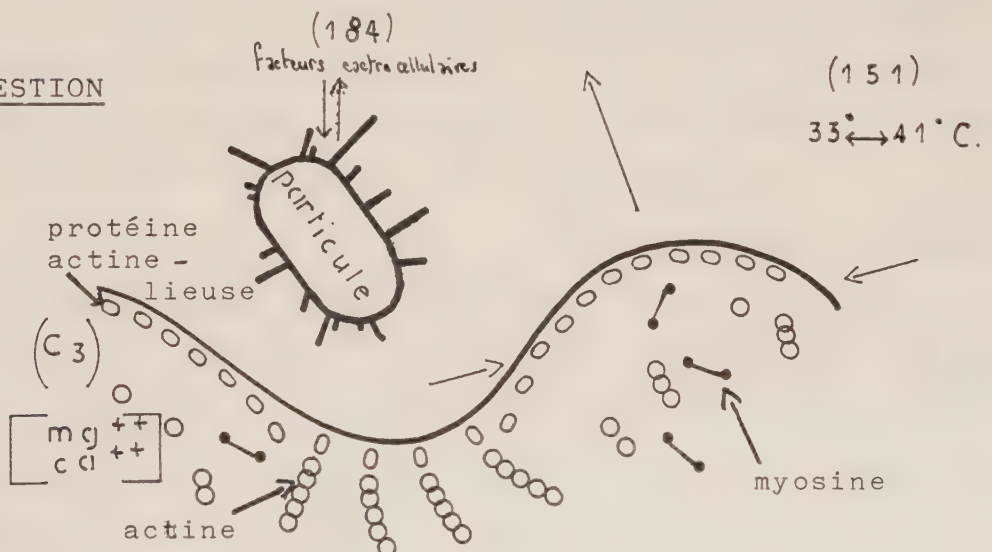


Figure des mécanismes possible lors de l'ingestion
d'après T.P. STOSSEL (173).

La bactérie opsonisée est au contact avec la membrane cellulaire isolée par des pseudopodes avant d'être enfermée dans un phagosome comme le montre la figure page précédente.

1 - La membrane cellulaire (123)-

La membrane cellulaire ou "fluid mosaïc model de SINGER et NICOLSON" se compose d'une double assise lipidique constituée par l'assemblage de molécules de phospholipides (groupes hydrophobiques orientés côte à côte et groupes hydrophiles terminaux orientés sur l'extérieur. (124). Intercalés parmi les phospholipides se trouvent des molécules de cholestérol et nageant dans cette couche lipidique se trouvent des protéines soit accolées à la face externe de la couche lipidique, soit engagées dans celle-ci ou bien fixées sur la surface interne cytoplasmatique où les groupes hydrophobes peuvent trouver des sites déterminés pour les phospholipides sur des protéines de membranes périphériques dont certaines lient l'actine fibreuse. La chaîne carbohydratee est tournée vers l'extérieur lorsque la protéine est incorporée. La membrane cellulaire perd un grand nombre de charges négatives au cours de la maturation, ceci conditionne l'adhésivité, la déformabilité et la capacité phagocytaire. (173, 231, 232).

Pour beaucoup d'auteurs, l'acylation des lysophosphatides occupe une place importante dans les phénomènes d'incorporation ainsi que l'acide sialique membranaire. La formation des vacuoles entraîne une perte de matériel membranaire interiorisé. A l'inverse du macrophage, le neutrophile ne peut synthétiser de nouvelles structure. La cellule s'arrondissant est ralentie ce qui favorise sa concentration dans les foyers infectés.

2 - Les récepteurs membranaires

Une explication possible de la réponse des cellules phagocytaires aux opsonines, c'est l'incorporation secondaire de récepteurs sur la membrane plasmatique.

(118 - 213 - 231). Cependant une forte adhésivité peut avoir lieu d'une manière peu spécifique.

3 - Mécanismes régulateurs

a - -----

. Les cations divalents, calcium et magnésium, ont une action de contrôle sur les protéines cellulaires (231). Les ions divalents influencent l'ingestion, leur effet est potentialisé par le C3. La myosine granulocytaire s'assemble en agrégats filamenteux bipolaires en présence de calcium resserant l'actine fibreuse polymérisée, gélifiée par la présence de la protéine actinolieuse. Elle possède une activité A.T.P. stimulée par le calcium, déprimée par le magnésium ; l'hydrolyse de l'A.T.P. fournit l'énergie transformée en force contractile.

. interaction actine-myosine : l'hypothèse vraisemblable est que la locomotion et l'ingestion est sous la dépendance des protéines contractiles (232). Pour VAN OSS l'énergie à l'interface joue un grand rôle dans l'enrobage. Le phagosome est entraîné vers le centre de la cellule par les microfilaments connectés avec les microtubules. La cytochalasine B (métabolite fongique) qui altère les microfilaments sans léser les microtubules, inhibe complètement la captation des particules par les granulocytes. (225).

Outre le contrôle exercé par les cations divalents (231), il faut mentionner l'existence du TUFTSIN (Tufts University) décrit par NAJJAR qui est un tétrapeptide d'origine splénique de composition thréonine-lysine-proline-arginine ; il est sans action sur la bactéricidie par contre 0,05 μ g/ml stimule la phagocytose au niveau des acides sialiques membranaires. Le Tuftsin se fixe sur la chaîne lourde d'une gammaglobuline leucophile, ainsi fixée à la membrane cellulaire par sa portion Fab ; elle est appelée la leucokinine (56).

- b - CONSTANTOPOULOS et NAJJAR (56) ont décrit un déficit familial en tuftsin dans deux familles différentes. Le tableau clinique est fait d'infections cutanées et respiratoires récurrentes. La phagocytose de *Staphylococcus aureus* est diminuée chez les porteurs malades et les parents. Le test au Nitro-bleu de tétrazolium (N.B.T.) est normal.

. La 3'5'adénosine monophosphate (AMP cyclique) intracellulaire jouerait également un rôle régulateur ; le mécanisme est discuté (179). Les enzymes de la synthèse et de la dégradation de l'AMP cyclique sont présentes dans les leucocytes. L'accumulation de l'AMP cyclique inhibe la phagocytose (122). Enfin une protéine-kinase dépendante de l'AMP cyclique pourrait intervenir comme dans le système cellulaire musculaire.

. Fusion des pseudopodes : le mécanisme de la fusion des membranes nécessaire à l'ingestion requiert la présence des cations divalents pour ZAKAI (cité par STOSSEL fig p43). La protéine liant l'actine assure la polymérisation des monomères d'actine G en filaments, ceux-ci croisés gélifient l'actine. La myosine lie les filaments d'actine et les contracte en présence des co-facteurs, concentrant le plus grand nombre de filaments dans ce gel. Le résultat de cet effort est la compression et l'extension d'un pseudopode.

IV - ASPECT BIOCHIMIQUE DE LA BACTERICIDIE

1 - A l'intérieur du neutrophile (figure 3)

a - Les différentes réactions

Réaction 1 : dégradation du glucose en lactate procure de l'ATP (taux invariables cependant) la glycolyse anaérobie croît de 20 % pendant la phagocytose

Réaction 2 : nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺)
NADH₂ réduit

Réaction 3 : (et oxygène catalisé par une NADH₂ oxydase formant du peroxyde d'hydrogène ou une NADPH₂ oxydase. Baehner et Karnowsky ont mis en évidence un déficit en NADH₂-oxydase dans la granulomatose chronique non confirmée (par Holmes et Good.

Réaction 4 : Le peroxyde d'hydrogène stimule shunt-HMP par oxydation de GSH-réaction catalysée par la glutathion peroxydase

Réaction 5 : Le glutathion oxydé est réduit par l'oxydation du NADPH₂ réduit - réaction catalysée par glutathion peroxydase

Réaction 6 : Le glucose par la voie des pentoses est
Réaction 7 catalysé par G6PD, puis en G6P(7) par la phosphogluconate déshydrogénase

Réaction 8 : Les peroxydes d'hydrogène viennent aussi
Réaction 9 de NADPH₂-oxydase (8) et par oxydation d'une amino-acide oxydase (9)

Une fois la particule à phagocyter est englobée, les granulations spécifiques d'abord, ensuite les granulations azurophiles deversent leurs contenus dans le phagosome (52). Le pH du phagosome tombe rapidement en 7 à 15 minutes de pH 7 à pH 4 (116). Cette brutale chute est bactéricide en elle-même.

La majorité des enzymes actives dans la digestion des microorganismes le sont surtout à un pH acide. L'accumulation d'acide lactique et d'acide carbonique produits du métabolisme leucocytaire, provoque aussi une baisse du pH intravacuolaire (122). Parallèlement à la dégranulation se déroule des phénomènes biochimiques (130 - 231) dont les substrats sont des enzymes cytoplasmiques et membranaires (encore mal localisées) qui joignent leur activité à celles des granulations. Ces phénomènes biochimiques sont si intimement liés à la dégradation de l'agent pathogène (216) que beaucoup d'auteurs les en rendent responsables.

Il s'agit d'une augmentation de la consommation d'oxygène cyanure-insensible (130 - 231), bien qu'en anaérobiose la bactéricide diminue (67 - 131 - 150).

Cette dépense d'oxygène moléculaire non couplée à la production mitochondriale d'A.T.P. n'est pas respiratoire, mais utilisée pour produire du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'ion superoxyde O_2^- (68 - 72), par réduction monovalente de O_2 (68). Cette élaboration d' O_2^- et d' H_2O_2 insensible au cyanure serait sous la dépendance d'une oxydase et d'un accepteur d'électron (encore mal défini) : Nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate réduit (N.A.D.P.H.) (76-98 - 122 - 223- 225 - 231) bien que certains auteurs penchent plutôt pour la mise en jeu du $NADH_2$ (15).

En lui-même $1'0\bar{2}$ produit, serait bactéricide (98 -122), mais il l'est surtout par production secondaire d'H2O2 (130 - 131) spontanément, soit sous l'action d'une superoxyde-dismutase (98) contenue dans les mitochondries et le cytoplasme (67 - 101). Le peroxyde d'hydrogène (H2O2) produit par la voie des superoxydes dismutases ou directement à partir de l'oxygène, d'un donneur d'hydrogène ou d'une oxydase est bactéricide par lui-même. (98 - 130 - 188 - 226), mais également en présence d'acide ascorbique (218) et surtout en présence d'un halogène (Br^- , I^- , Cl^-) et de myeloperoxydase (175 - 188 216 - 177)

Ce système antimicrobien M.P.O. - H2O2 halogène possède une activité bactéricide, fungicide, virulicide et mycoplasmicide (72 - 129 - 150) puissante, mais il serait aussi toxique pour des cellules de mammifères.

Le mécanisme d'action de ce système antimicrobien reste discuté (129 - 227) (figure 3).

La consommation d'O2 avec production d'H2O2 s'accompagne d'une augmentation de la consommation du glucose par la voie hexoses monophosphates (H.M.P.) (124) grâce à la G.6.P. Deshydrogenase.

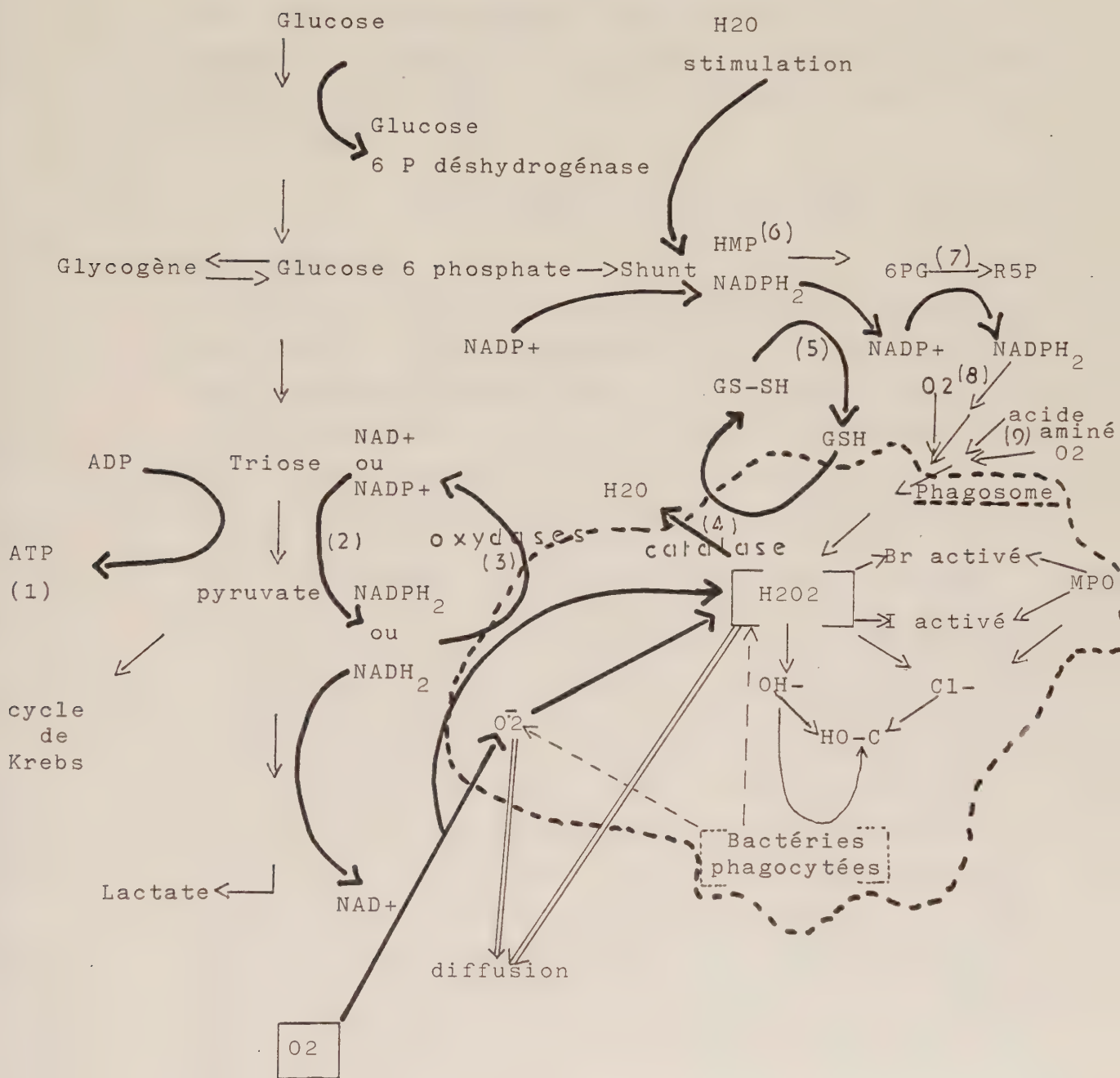
Selon les mécanismes discutés directs et/ou indirects avec production de CO2, les singlets d'oxygène et des radicaux hydroxyles (228) peuvent avoir un effet antimicrobien direct.

Ainsi la dégranulation et les phénomènes biochimiques l'accompagnant entraînent rapidement la mort des particules vivantes ingérées. Par contre leur dégradation est moins bien étudiée : cette digestion se fait plus efficacement dans les macrophages qui phagocytent les débris de polynucléaires morts à l'ouvrage. Cependant, il existe un certain nombre de données concernant la dégradation particulière biochimique par les polynucléaires , .

FIGURE 3 :

REACTIONS METABOLIQUES DES POLYNUCLEAIRES ET MECANISMES
DE PRODUCTIONS DES PEROXYDASES AU COURS DE LA PHAGOCYTOSE

(d'après BAEHNER, KLEBANOFF, HAKIM)



Si on peut schématiquement distinguer la mort de la dégradation des microorganismes, il semble que la dégradation de la membrane microbienne joue un rôle dans la mort des microorganismes. Ainsi HAKIM et coll. (97) analysent la dégradation de la membrane des microorganismes et ensuite celle des macromolécules et des acides nucléiques.

b - Dégradation de la membrane des microorganismes

La structure membranaire des microorganismes est complexe, variant dans sa composition et son organisation selon les espèces bactériennes. C'est elle qui détermine, au moins en partie, le devenir des microorganismes ingérés. Ainsi la membrane des microorganismes Gram positifs est plus sensible à l'action du lysozyme alors que celle des bactéries Gram négatives, telle *Escherichia Coli* est relativement résistante à l'attaque du lysozyme.

L'importance de la dégradation de la membrane microbienne est fonction de sa composition lipidique (98). Il a été montré avec *Escherichia coli* que moins de 20 % des phospholipides étaient dégradés au cours de la phagocytose, alors que ces mêmes lipides mis en suspension mi-cellulaire sont hydrolysés par les granulocytes ou *Escherichia coli* lui-même (98). Ces faits sont mis en évidence avec d'autres germes (98). Ils suggèrent que la structure des membranes des microorganismes est telle qu'un certain nombre de sites de ces composants sont camouflés et ne sont pas hydrolysés par les enzymes des polynucléaires.

c - Dégradation des macromolécules (de type protéique ou acide nucléique)

La dégradation des macromolécules des bactéries phagocytées n'est pas complète (98), ainsi certaines bactéries incapables de se multiplier sont capables d'activités

biosynthétiques complexes (mesurées par l'incorporation de Leucine 14 C). En comparant le devenir de ces activités sur *Escherichia Coli* (Gram négative) à celui de *Micrococcus lysodeikticus* et *Bacillus megaterium* (Gram positifs non virulents), il a été démontré que ces différents germes sont tués dans l'instant suivant leur ingestion et que si les activités biosynthétiques des germes Gram positifs sont parallèlement abolies, celles des bacilles Gram négatifs étaient conservées (98) (synthèse de β -galactosidase après la mort d'*Escherichia coli*).

Peu de choses sont connues sur les caractéristiques des hydrolases leucocytaires vis à vis des protéines et des acides nucléiques bactériens. Si les mécanismes décrits tuent rapidement en 5 à 10 minutes les microorganismes, par contre la dégradation des macromolécules reste lente (98), ainsi l'activité biosynthétique des bactéries intraleucocytaire persistent longtemps.

. durant la phagocytose, les microorganismes ingérés affectent la réponse cellulaire normale (129). (53,54)

. certains germes comme les staphylocoques à haut contenu en catalase seraient protégés contre le peroxyde d'hydrogène des polynucléaires en le détruisant de même pour *Brucella abortus* qui possède une catalase. Par contre pour KLEBANOFF (130) l'origine microbienne de H₂O₂ contribue à l'activité bactéricide des polynucléaires surtout quand l'H₂O₂ leucocytaire est déficient comme chez les porteurs de la granulomatose chronique, la faible quantité de peroxyde d'hydrogène produite par ces microorganismes suffit à leur destruction par potentialisation du H₂O₂ par la MPO.

. certains germes riches en superoxyde-dismutase seraient protégés (98), mais ce fait a été récemment contredit (129). Cependant, l'introduction de la superoxyde dismutase liée à du latex inhibe l'activité bactéricide des phagocytes (18), et d'autre part *Escherichia coli* déplétée en superoxyde-dismutase membranaire est plus sensible à l'O₂.

. D'autres auteurs ont montré que l'ingestion de *Mycobacterium tuberculosis* ou de *Toxoplasma gondii* vivants par des macrophages n'était pas suivie de dégranulation. Celle-ci est normale si ces germes sont au préalable tués.

2 - A l'extérieur du polynucléaire se produisent deux types d'évènements :

. Ceux qui se produisent parallèlement à l'englobement des particules. Si le déversement des granulations a lieu dans la phagosome, on sait qu'une partie de ce contenu se déverse à l'extérieur .

. Ceux (moins bien étudiés) où la particule est trop volumineuse au moment de la tentative inefficace d'englobement. Il n'y a pas formation de phagosome et ce contenu est entièrement déversé dans le milieu extracellulaire .

Dans les deux situations, l'anion superoxyde (O⁻²) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produits par la cellule phagocytaire s'échappent en partie dans le milieu environnant

Ainsi ces deux mécanismes rendraient compte de la toxicité des polynucléaires envers les cellules normales et malignes.

C - METHODES D'ETUDE DU POUVOIR PHAGOCYTAIRE ET BACTERICIDE DES
POLYNUCLEAIRES

Les méthodes d'études peuvent être séparées en deux groupes :

1 - celles qui mesurent le nombre de microorganismes tués

2 - celles qui mesurent les phénomènes biochimiques du polynucléaire qui accompagnent la mort du germe ingéré. (97-98). ou la radio-activité (100)(101) (protéine A I¹³¹) (164).

Dans les deux cas, on isole dans un premier temps des polynucléaires du reste des autres cellules sanguines. Généralement on utilise la méthode d'isolement par sédimentation en milieu macro-moléculaire. (35, 46, 77, 99, 153, 237, 146).

Il est indispensable de quantifier l'englobement des particules testées, car la mesure du nombre des bactéries tuées et celle des phénomènes biochimiques qui l'accompagnent lui sont proportionnelles (98). (132).

I - PRINCIPE DE MESURE DU NOMBRE DE GERMES TUES PAR LES POLYNU-
CLEAIRES (5, 60)

Le principe de cette mesure consiste à faire incuber ensemble des polynucléaires et des germes puis à décompter en fonction du temps le nombre de germes restés vivants en position intra-cellulaire après avoir été englobés. Ces techniques d'études peuvent être appliquées à différents microorganismes, généralement bactéries et levures. Le nombre de microorganismes tués est fonction du nombre de microorganismes englobés. Il est important de quantifier ces deux paramètres. Pour étudier leur cinétique, il faut faire des mesures répétées et précoces (99). (221). (109). (126-127) (158). De plus, les variations physiologiques et périodiques existantes rendent difficile l'interprétation des variations observées (1). (168).

II - PRINCIPES DE MESURE DES PHENOMENES BIOCHIMIQUES DES POLY-NUCLEAIRES

Ces phénomènes sont représentés par :

- . l'augmentation de la consommation d'oxygène cyanure-insensible
- . l'augmentation de la production en anion super-oxyde (O_2^-)
- . l'augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
- . l'augmentation de l'halogénéisation
- . l'augmentation de la glycolyse anaérobie par la voie d'EMBDEN MEYERHOF avec activation de la voie des hexoses monophosphates (HMP)
- . l'activité cytotoxique
- . l'activité enzymatique granulocytaire (81)(115)

Ils sont mesurés après stimulation de polynucléaires entiers et vivants par des particules inertes ou vivantes.

1 - Augmentation de la consommation d'oxygène cyanure-insensible

La consommation d'oxygène se mesure actuellement par l'électrode de CLARK qui donne en continue le pourcentage de décroissance de la pression partielle d'oxygène du milieu. La consommation d'oxygène (O_2) spontanée des polynucléaires est mesurée en présence de cyanure puis celle provoquée par addition de particules à phagocyter. La stimulation multiplie la consommation en oxygène (O_2) par 6 à 10. (98).

2 - Augmentation de la production en anion superoxyde

La production d'anion superoxyde par les polynucléaires se quantifie par la réduction du ferricytochrome C ajouté au milieu réactionnel contenant les polynucléaires en présence (réduction provoquée) ou en l'absence (spontanée) de particules.

La mesure de la réduction du nitrobleu de tétrazolium (N.B.T.) est aussi un reflet indirect de la production de l'anion superoxyde O_2^- mais sous la dépendance des activités diaphorasiques des polynucléaires. Deux auteurs HOLMES et GOOD (cité par 38) ont séparés par électrophorèse sur gel d'acrylamide les activités diaphorasiques en quatre activités $NADPH_2$ diaphorasiques et trois activités $NADH_2$ diaphorasiques. Il semble qu'une seule de ces isoenzymes soit le responsable de la consommation d'oxygène cyanure insensible. La signification de la réduction du N.B.T. par les polynucléaires entiers n'est pas élucidée ; vraisemblablement, elle serait plus le reflet d'une production d' O_2^- que celui d'une activité diaphorasique ou de celui de la production de peroxyde d'hydrogène (214). (206). (107).

Par contre, il a pour lui d'être un test techniquement facile à faire qui permet le diagnostic de la granulomatose chronique (19) et de certaines défaillances acquises des polynucléaires (11,80). La mesure de la réduction du N.B.T. peut être histochimique ou quantitative.

La mesure de la production du singlet d'oxygène qui semble être le produit de la réaction de deux anions superoxyde (O_2^-) (98) est faite dans un spectrophotomètre à scintillation liquide qui mesure la chimiluminescence produite.

3 - Augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène

La production de peroxyde d'hydrogène est mesurée en incubant les polynucléaires seuls (spontanée) et en présence de particules (provoquée) dans un sac de dialyse trempé dans un milieu riche en peroxyde et contenant un substrat dont est mesurée l'oxydation.

4 - Augmentation de l'halogénisation

L'halogénisation des protéines se mesure par iodation le plus souvent (131).

5 - Augmentation de la glycolyse

L'augmentation de la glycolyse peut être mesurée par la diminution du glucose du milieu ou par la production de lactates. L'activation de la voie des hexoses monophosphates est mesurée par la production de CO₂ à partir du glucose marqué sur ses carbones 1 et 2 .

6 - Activité cytotoxique

L'activité cytotoxique des polynucléaires peut être mesurée par la libération du chrome 51 à partir de cellules cibles préalablement marquées et incubées avec les polynucléaires.

7 - Activités enzymatiques granulocytaires

Ces mesures sont faites pour expliquer les insuffisances fonctionnelles des polynucléaires. Les mesures des activités enzymatiques exigent d'être faites sur des fractions subcellulaires de polynucléaires ou des homo-

·genats purs, débarassés des autres éléments cellulaires(47) sanguins. Ainsi HAKIM et coll. (98) ont établi les valeurs normales des différentes activités enzymatiques ayant un rôle important durant la phagocytose :

- en présence d'une anomalie d'englobement ce sont les activités enzymatiques de la glycolyse anaérobie de la voie d'EMBDEN MEYERHOF qui devraient être mesurées.

- en présence d'une déficience du métabolisme oxydatif traduite par une insuffisance fonctionnelle des polynucléaires, doivent être mesurées les activités enzymatiques des :

- . glucose 6-phosphate deshydrogénase
- . 6-phosphogluconate deshydrogénase
- . oxydase à NADH_2 , NADPH_2
- . glutathion-réductase, glutathionperoxydes
- . myeloperoxydases (129) (44)
- . superoxyde-dismutases (68).

En effet, toutes ces enzymes sont impliquées dans l'augmentation de la consommation d'oxygène des polynucléaires phagocytants. Les activités diaphorasiques des iso-enzymes à NADH_2 et NADPH_2 devraient être mesurées (98) car aucun déficit en ces activités mesurées globalement n'a été décelé, et un grand nombre d'insuffisance fonctionnelle des polynucléaires n'ont pas vu préciser le mécanisme enzymatique responsable des anomalies.

Les polynucléaires du sang assurent la première ligne de défense cellulaire de l'organisme. Leur capacité phagocytaire totale est sous la dépendance de facteurs qualitatifs et quantitatifs. La pathologie résultante d'un trouble de l'un de ces facteurs a été incluse dans le chapitre des déficits immunitaires.

CHAPITRE III

-:-:-:-:-

FACTEURS HUMORAUX SPONTANEMENT PRESENTS OU ACQUIS CONTRE L'INFECTION

A - MORPHOLOGIE ET PROPRIETES BIOLOGIQUES DES CELLULES IMPLIQUEES DANS LA REACTION IMMUNITAIRE CLASSIQUE SPECIFIQUE

Trois catégories de cellules sont impliquées, ce sont : (13)

- les cellules réticulo-histiocytaires (histiocytes et macrophages issus des monocytes) qui reconnaissent l'antigène, le captent et le fragmentent pour élaborer l'information antigénique.

- les cellules lymphoïdes qui peuvent se transformer en plasmocytes (réaction immunitaire classique) ou bien garder l'état lymphocytaire et agir localement (réactions d'hypersensibilité retardée, (HSR) de rejet).

- Les cellules plasmocytaires qui grâce à l'information des macrophages synthétisent et sécrètent en grande quantité les anticorps spécifiques.

I - LE SYSTEME DES PHAGOCYTES MONONUCLEAIRES

1 - Généralités

a - Origine et devenir

Il est classique d'attribuer à ASCHOFF (1913) le mérite d'avoir considéré toutes ces cellules comme similaires et de les avoir groupées dans un système connu sous le nom de système réticulo-endothélial. (SRE).

Cependant, ces cellules ne correspondent pas à un type cellulaire parfaitement défini et autonome : le terme de macrophage consacré par l'usage désigne plus un ensemble de fonctions particulières.

Le système réticulo-histiocytaire comprend des cellules fixes ou réticulaires, des cellules mobiles tissulaires, les histiocytes et des cellules sanguines, les monocytes.

b - Durée de vie et mort

Pour les précurseurs du monocyte, on admet un temps de vie d'environ 24 heures. La durée du séjour intravasculaire des monocytes est variable, de l'ordre de plusieurs jours. Ils quittent le sang au hasard quelque soit leur âge, par diapédèse au niveau des veinules post-capillaires principalement, comme les lymphocytes.

Leur chimiotactisme est différent de celui des granulocytes. Leur durée de vie est semble-t-il supérieur à 75 jours. Les macrophages peuvent se multiplier pendant au moins trois mois. La mort semble être accidentelle, si la cellule est endommagée (après une phagocytose intense) elle peut être phagocytée à son tour par d'autres macrophages. En dehors de la mort locale, les macrophages pourraient être éliminés au niveau des alvéoles pulmonaires et de la lumière intestinale.

2 - Le monocyte

Cette cellule représente 2 à 8 % des leucocytes circulants.

a - Structure

Dans les cellules impliquées dans les réactions immunitaires, les monocytes ont une taille comprise entre 12 à 15 μ . Leur noyau est réniforme riche en chromatine. Leur cytoplasme abondant contient de nombreux lysosomes. Les grains azurophiles présentent des réactions phosphatases acides, arylsulfatases positives. Ces lysosomes sont les supports de l'activité enzymatique hydrolasique lors de l'endocytose.(17).

La centrifugation en gradient d'albumine permet la séparation des monocytes des autres cellules sanguines.(35). Les monocytes sont très mobiles, se déplacent à l'aide de pseudopodes et d'ondulations membranaires. En déplacement, ils ont une forme triangulaire dont l'un des sommets est pointé vers l'arrière, les voiles incessants cytoplasmiques ayant lieu vers les sommets. Ils sont moins riches en structures rétractiles que les macrophages.

b - Evolution des monocytes en histiocytes

Une fois dans les tissus, le monocyte devient histiocyte, macrophage.

L'accroissement de taille correspondant à cette transformation histiocyttaire s'accompagne de modifications biologiques. Il se produit un accroissement du corps de Golgi et du nombre des lysosomes, des mitochondries. L'activité enzymatique est accrue (phosphatases acides, glucuronidases, lysozymes, arylsulfatases) mais perdent leur contenu peroxydase positif. Leur durée de vie peut être très longue.

3 - Les macrophages

a - Structure

Leur morphologie est très polymorphe en relation avec leurs fonctions et environnements. Le noyau est réniforme riche en chromatine. Le hyaloplasme est limité par une membrane de 80 Å d'où partent des microvillosités de pinocytose dirigée vers l'intérieur cellulaire. Le cytoplasme est constitué d'organites nombreux : mitochondries, réticulum endoplasmique très abondant dans les macrophages activés, ribosomes, un complexe de Golgi en regard de la dépression nucléaire, lysosomes, vacuoles, vésicules de phagocytose.

b - Fonctions

Dans l'organisme, les macrophages ont la propriété d'absorber par pinocytose ou par phagocytose de nombreuses particules (inertes ou vivantes) dans la détoxification de l'organisme. De plus, grâce à leur richesse en enzymes hydrolytiques et leur facultés de synthèse, ces cellules n'ont pas qu'un rôle de "poubelle" mais possèdent des fonctions (immunologiques) importantes. Ils ont un rôle métabolique actif participant à ce titre à la synthèse d'acide gras, de leuthine, cholestérol. Ils interviennent dans la synthèse des anticorps. Ils mettent en oeuvre leurs capacités d'endocytose et de sécrétion pour intervenir dans les réactions immunitaires spécifiques. (69), (25).

Les macrophages captent, traitent et présentent aux lymphocytes B l'antigène qui dans certains cas interagit spécifiquement avec une cellule T du fait de son immunoglobuline membranaire spécifique de cet antigène. Au cours de la phase effectrice de cette réponse, les sécrétions de lymphocytes (lymphokines) et des plasmocytes (anticorps cytophiles) modifient le comportement

des macrophages. (148 - 235).

L'anesthésie entraînerait des anomalies des macrophages .

Conclusion

Les monocytes sont en constante maturation durant leur durée de vie pendant laquelle ils perdent une partie de leur morphologie et métabolisme pour acquérir les caractères uniques propres aux tissus auxquelles ils sont demeurés attachés. Il devient le transporteur de l'information antigénique, mais la cellule macrophage ne peut sécréter de grande quantité d'anticorps car les organites requises pour ce processus sont peu développées chez elle.

II - LA SERIE LYMPHOCYTAIRE (114)

1 - Les cellules lymphoïdes

a - Définition

Les cellules lymphoïdes assurent l'immunité spécifique à médiation humorale ou cellulaire qui est leur fonction essentielle. Il s'agit des lymphocytes, lymphoblastes et plasmocytes dans une certaine mesure. Il n'y a pas de possibilité de transformation des cellules lymphoïdes vers les autres lignées sanguines, par contre le petit lymphocyte n'est pas une cellule en fin de lignée.

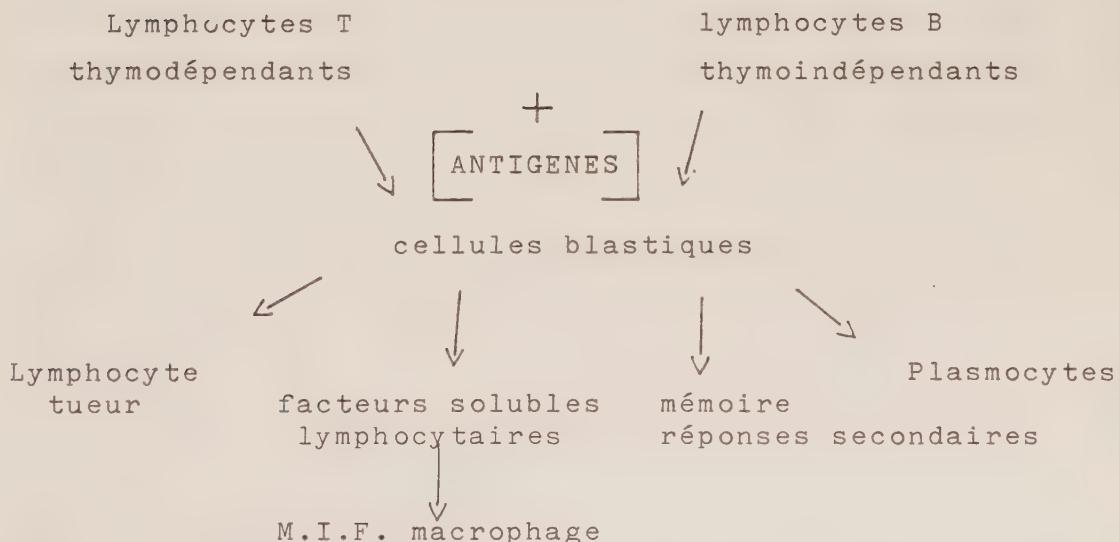
b - Origine

A partir de la naissance, la moëlle osseuse est la source des lymphocytes. En outre, elle aurait un rôle différenciateur pour les lymphocytes. Une partie des cellules-souches lymphocytes médullaires restent tandis qu'un contingent

quitte par voie sanguine la moëlle pour ensemen-
cer les organes lymphocytaires centraux, le thymus (lym-
phocytes T) et chez les oiseaux la bourse de Fabricius
(lymphocytes B). Chez l'homme le lieu où la population
thymoindépendante reçoit son induction n'est pas connue
avec certitude.

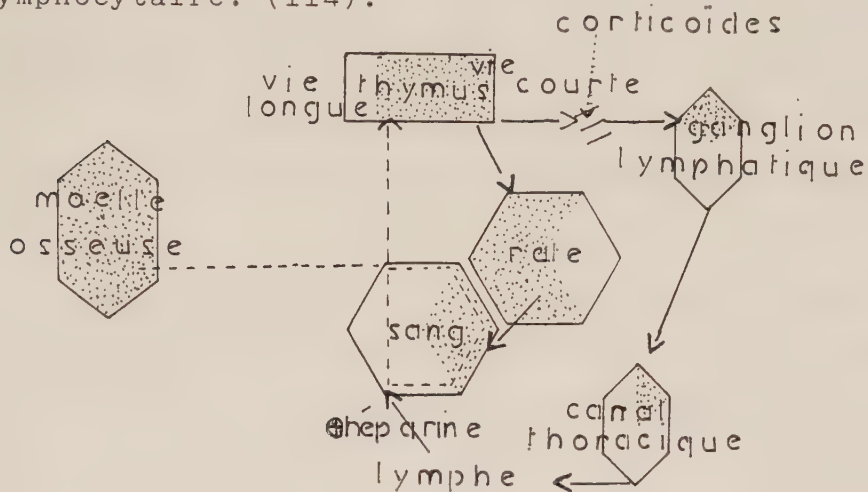
Les organes lymphoïdes périphériques sont les organes
effecteurs du système immunitaire producteurs d'anti-
corps et de cellules sensibilisées. Il s'agit des fol-
licules primaires et secondaires avec leurs centres ger-
minatifs, de la rate véritable filtre du courant san-
guin, des ganglions lymphatiques lieux des échanges en-
tre le sang, la lymphe et le tissu lymphoïde et enfin
des formations lymphoïdes annexes le long des muqueuses
digestives et respiratoires où se trouve du tissu lym-
phoïde. On y trouve de nombreux plasmocytes sécréteurs
surtout d'immunoglobulines A. La quantité totale de
tissu lymphoïde est de l'ordre de 1 % du poids corporel.

- La dualité du système lymphoïde



- La circulation des lymphocytes

Au cours de leur cycle biologique, les lymphocytes transistent entre les différents compartiments du système lymphocytaire. (114).



c - Durée de vie et mort

Chez l'homme on ne possède que des preuves indirectes. Une population à vie courte possède une durée de vie d'environ 10 à 20 jours, une autre possède une vie longue de quelques mois à plusieurs années. Une partie des cellules lymphoïdes disparaît, formant de nouvelles cellules immunologiques. Une autre partie subit le sort des granulocytes évacuée par le tube digestif et le poumon. Enfin, la majeure partie est phagocytée puis digérée par les cellules réticulaires des ganglions (cellules à corps tingibles, cellules de Flemming) (13 - 28).

d - Propriétés

Le cytoplasme contient des vacuoles de graisses neutres, les corps de Gall et présente une réaction peroxydase négative. Les études dynamiques montrent que le lympho-

cyte est une cellule mobile qui ne s'étale pas et qui adhère mal au contraire du granulocyte et du monocyte. La péripolèse (ramper autour) et l'empéripolèse (creuser un tunnel) ne sont pas en rapport avec une activité chimiotactique. Sur un support il avance le noyau projeté en avant l'aisant en arrière un uropode ($33 \mu / mn$ à 37°), le centrosome faisant la jonction avec l'appareil nucléaire : c'est la forme caractéristique en miroir. (28).

La membrane plasmique est une véritable frontière entre la cellule et son environnement. Elle est le lieu de la reconnaissance lymphocytaire. On y décèle des antigènes (lymphocytes T), des immunoglobulines de surface (lymphocytes B), des récepteurs pour les hématies de mouton, pour les fragments Fc, les fractions C3b, C3d du complément.

Les multiples fonctions des lymphocytes ne sont pas abordées ; seule est évoquée l'hypersensibilité retardée (H.R.) puisque pour certains malades nous avons procédé à une sensibilisation par de faibles doses d'antigènes.

2 - L'hypersensibilité retardée

a - Définition

Deux faits caractérisent l'H.R. (114) :

- l'infection intradermique (ID) de l'antigène chez l'individu sensibilisé provoque une réaction locale dont le maximum n'est atteint qu'entre la 24e et la 48e heure.

- Il s'agit d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire ; le transfert passif est effectué par les cellules lymphoïdes.

b - Les conditions d'immunisation

Une H.R. peut apparaitre soit au cours de certaines infections (tuberculose), soit après l'injection d'un antigène dans des conditions expérimentales définies (adjuvant de Freund).

c - Les manifestations de l'H.R.

- "in vivo" : elles sont déclenchées par l'introduction de l'antigène chez un individu sensibilisé (réactions cutanées)
- "in vitro" : transformation lymphoblastique
apparition de lymphocytes cytotoxiques
sécrétions de lymphokines

L'H.R. est en relation avec les autres réponses immunitaires à médiation cellulaire. Dans ce groupe figurent à côté de l'H.R. :

- la dermite de contact
- l'immunité antibactérienne de type cellulaire
- l'immunité de greffe, l'immunité antihumorale et les maladies auto-immunes expérimentales.

Certains auteurs désignent sous le terme d'H.R. l'ensemble des réponses immunitaires à médiation cellulaire (114).

3 - Les intradermo-réactions

L'injection intra-dermique est la méthode la plus couramment utilisée chez l'homme pour l'étude des réactions cutanées à l'introduction d'un antigène. (236)
Les réactions de type retardé sont généralement lues à la 48e heure et leur intensité peut être appréciée par leur aspect et leur diamètre. L'intensité des réactions est fonction de la dose d'antigène et du degré de sensibilisation du sujet. Les antigènes habituellement utilisés chez l'homme proviennent d'agents infectieux. (200).

La pathologie en général des cellules lymphoïdes n'a pas été envisagée à l'exclusion du chapitre se rapportant aux déficits immunitaires.

B - ROLE DU PLASMOCYTE, LES IMMUNOGLOBULINES

I - LA SERIE PLASMOCYTAIRE (114)

Bien que le plasmocyte appartienne aux réactions à médiation cellulaire spécifique, son importance fonctionnelle glandulaire nous oblige à le considérer plus particulièrement. Les données concernant la pathologie de cette cellule ne sont pas envisagées.

1 - Définition

Les plasmocytes se définissent par leur morphologie (noyau foncé, excentré, cytoplasme basophile renfermant un ergastoplasme important) et par leurs fonctions glandulaires (synthèse et excrétion des immunoglobulines).

2 - Localisation

Chez l'homme adulte ce sont des cellules tissulaires souvent disposées en ilots autour d'une cellule réticulaire. On les rencontre dans les aires thymoindépendantes des organes lymphoïdes périphériques, dans la moëlle osseuse et dans la peau. Par contre à l'état normal, ces cellules sont rarement présentes dans le sang. Leur masse totale semble importante mais n'est pas évaluée précisément. Le plasmocyte ne possède pas de voiles cytoplasmiques. Il se déplace lentement grâce à des pseudopodes. Il manifeste une active micropinocytose mais pas de phagocytose à l'état normal.

3 - Origine et devenir

a - Origine et maturation

Les précurseurs des plasmocytes sont les lymphocytes B. La différenciation passe par un stade immature, le plasmoblaste, pour aboutir au plasmocyte mûr.

b - Durée de vie et mort

Leur durée de vie semble être de quelques semaines. Elle pourrait se terminer après l'excrétion des anticorps soit par la mort de la cellule dont les débris pourraient être phagocytés par les macrophages, soit par un retour à un aspect de petit lymphocyte à mémoire.

4 - Fonctions

La microscopie électronique met en évidence un ergastoplasme extrêmement développé dont les sacs aplatis contenant des sécrétions protéïques inhomogènes.

L'appareil de Golgi est très actif : à la surface des sacs ergastoplasmiques bourgeonnent de petites vésicules qui vont s'aligner pour fusionner formant les sacs externes de l'appareil de Golgi avant de migrer à l'intérieur de vésicules jusqu'à la membrane. Les chaînes d'immunoglobulines sont synthétisées sur les polysomes liés aux membranes. Un plasmocyte produit environ 2000 molécules d'IgG par seconde. La production d'immunoglobulines a été démontrée par des preuves directes immunocytochimiques ; les immunoglobulines d'un plasmocyte sont spécifiques d'un antigène ; cependant de rares plasmocytes secrètent deux anticorps. (13 - 28 - 114).

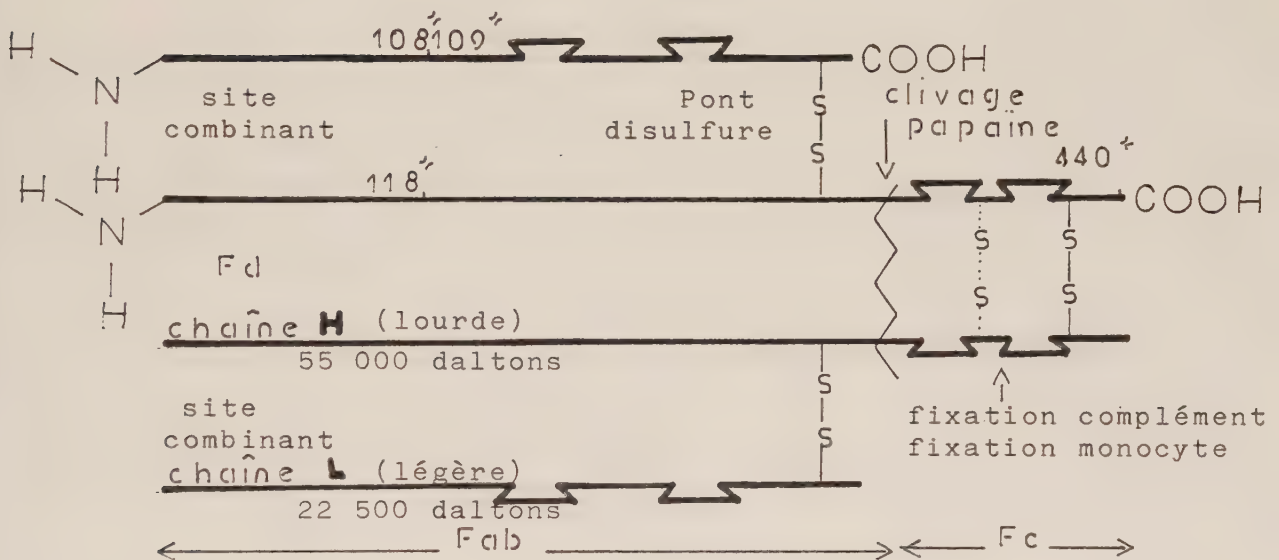
Les classes d'immunoglobulines élaborées varient selon la localisation des plasmocytes et selon la chronologie de la réponse immunitaire.

II - LES IMMUNOGLOBULINES

1 - Généralités

a - Rappel de la structure (114)

TISELIUS et KABAT (cités par 15) ont montré que l'activité anticorps est portée par les immunoglobulines. Les chaînes d'immunoglobulines sont synthétisées par les plasmocytes. (figure 4).



↕ : N° acide aminé

Fab : (fragment antigène binding)

Fc : (fragment cristallisé)

FIGURE 4 : Représentation schématique d'une molécule d'IgG (114).

b - Classification des immunoglobulines
du sérum humain normal (d'après Cordelier-Dombas)

Immuno- globulines	Classes	Sous-classes	Types chaînes légères	Formule moléculaire
IgG (7S, γ G)	γ	IgG1,2,3,4	K λ	γ_2 K 2 γ_2 λ 2
IgA (γ A)	α	IgA1, IgA2	K λ	α_2 K 2* α_2 λ 2*
IgM (19S, γ M)	μ	-	K λ	(μ_2 K 2) ⁵ (μ_2 λ 2) ⁵
IgD (γ D)	δ	Ja, La	K λ	δ_2 K 2 δ_2 λ 2
IgE (γ E)	ϵ (peut être plus longue) 75 000	-	K λ	ϵ_2 K 2 ϵ_2 λ 2

* peuvent former des polymères.

TABEAU I

2 - Propriétés

a - Rappel des principales caractéristiques

(d'après 13, 114, 135).

TABLEAU II

Nomenclature O.M.S.	IgG				IgA		IgM	IgD	IgE
	1	2	3	4	1	2			
Mobilité électrophorétique	γ à α_2				γ à β		γ à γ_2	γ à β	γ à β
Coefficient de sédimentation	6,75				7 - 15S		19S	7S	7,9S
Valence	2				2 - 4		10	2	2
Poids moléculaire (daltons)	150 000				170-500 000		900 000	180 000	200 000
Pourcentage hydrates de carbone	3				8		10-12	12	11
Demie-vie (jours)	23(IgG ₃ 9,7)				7		5	2 - 8	2,5
Concentration moyenne sérique (mg/ml)	8 - 12				1,4-4,2		0,5-2	0,03-0,4	< 0,001
Pourcentage Ig sériques totales	83 (65-23-8-4)				10 (93-7)		6	0,2	0,01
Pourcentage pool corporel dans espace intra-vasculaire	45				42		80	75	51
Pourcentage intra-vasculaire catabolisé par jour	3 - 7				17 - 25		14 - 18	37	89
Taux synthétisé (mg/kg/j)	35				25		7	0,4	0,02
Fixation {	(Mastocyte				0		0	0	+
	Monocyte				+0+0		0	0	0
	Complément				+±+0		+	0	0
Passage placentaire	+0++				0		0	0	0
Sécrétion exocrine	0				+		0	0	+

b - Commentaires

- . IgG : 4 sous classes (1, 2, 3, 4) qui diffèrent entre elles par 24 résidus.
Seule l'IgG3 ne se combine pas avec la protéine A du staphylocoque
- . IgA : Immunoglobuline majeure dans les sécrétions externes. Le rapport IgG / IgA sérique qui est de 4 ou 5 s'inverse dans les sécrétions (salive, larmes, bile, sécrétions nasales, trachéobronchiques, intestinales). L'IgA sécrétoire est différente de l'IgA sérique. Sa structure est composée de deux monomères d'IgA 7S et d'une chaîne J réunis par la pièce sécrétoire, glycoprotéine de 60.70 000 daltons, synthétisée par les cellules épithéliales.
La pièce sécrétoire procure à l'IgA sa résistance aux enzymes protéolytiques qui lui confère un rôle majeur au niveau des muqueuses (F.B. MICHEL, Nouv. Presse Med., 1976, 5, 1809).
Elle maintiendrait de nombreux microporoganismes à leur porte d'entrée, empêchant ainsi leur pénétration en inhibant leur adhérence. D'autre part, il y a un effet synergique entre l'IgA, le lysozyme et le complément dans la destruction des colibacilles.
- . IgE : découverte en 1966 - 1967, intervient dans les phénomènes d'hypersensibilité.
- . IgD : (1964), les immunologistes la considère plus comme un récepteur lymphocytaire impliqué dans la commutation IgM - IgG que comme un véritable anticorps (13).

- . IgM : sa structure étoilée à cinq branches est consolidée par la présence d'une chaîne J acide riche en cystéine (poids moléculaire environ 20 000 daltons).

3 - Cinétique de la réponse anticorps

Le premier contact de l'organisme avec un antigène entraîne une réponse de type primaire survenant en 5 à 14 jours avec montée progressive du taux d'anticorps de la classe IgM jusqu'à un plateau bas. Cette réponse brève à IgM, si l'antigène est en quantité suffisante, sera relayée par une réponse IgG prédominante après la deuxième semaine d'où la règle en pathologie infectieuse : la présence d'anticorps IgM témoigne d'une infection récente, alors que les IgG ne peuvent être que le stigmate d'une infection plus ancienne. A côté de la réponse humorale, l'agression antigénique initialise une réponse primaire cellulaire avec la génération de cellules à mémoires (lymphocytes thymodépendants).

Ce sont ces cellules capables de reconnaître l'antigène en cause qui expliquent la réponse de type secondaire. Si l'antigène est réintroduit, elle est précoce, rapide, forte, d'emblée à IgG.

4 - Siège de la production des anticorps

Au cours d'une infection, le siège de la production d'anticorps est fonction de la voie d'introduction de l'antigène. Elle a un lieu essentiellement dans les ganglions lymphatiques régionaux lorsque l'anticorps est injecté par voie ID. Par contre, les anticorps (IgM) sont produits dans la rate si l'antigène est introduit

dans le flux sanguin. La survenue d'infections graves dans les suites de splenectomie est due sans doute au fait qu'elle provoque la suppression d'une masse importante de cellules phagocytaires du SRE et un déficit d'anticorps rendant l'opsonisation des bactéries encapsulées défailante.

Pour les germes à porte d'entrée digestive, ou respiratoire, c'est l'IgA sécrétoire qui est la ligne de défense de l'organisme.

Le nouveau-né naît avec un taux IgG analogue à celui de la mère. Après la naissance, la production débute lentement alors que les IgG maternelles sont peu à peu catabolisées. L'absence de passage transplacentaire des IgM impose, lors de la découverte d'un sérodiagnostic positif chez un nouveau-né, leur détection (foetus infecté "in utéro").

5 - Le rôle des anticorps

a - Le rôle protecteur des anticorps

L'appréciation du rôle protecteur des anticorps anti-infectieux est malaisée. En clinique humaine, le rôle de l'immunité apparaît capital dans la défense anti-infectieuse comme en témoignent les succès des vaccinations, les accidents itératifs des malades porteurs de déficits immunitaires.

- Neutralisation des exotoxines : le staphylocoque synthétise plusieurs hémolysines, deux leucocidines, une coagulase, une fibrinolyse, une hyaluronidase

- Bactériolyse (Pfeiffer)

- Opsonisation

On sait depuis METCHNIKOFF (157) qu'"in vivo", la mort des bactéries nécessite en règle, leur phagocytose par les polynucléaires et les macrophages.

- Infections pneumococciques : récepteurs cellulaires pour C3

- Infections streptococciques : anticorps anti-protéine M de Lancefield et de C. Le streptocoque devient sensible à l'action des enzymes intra-cellulaires et est donc détruit.

- Infections staphylococciques : la paroi des staphylocoques pathogènes est formée de protéine A qui se lie à la partie Fc constante des IgG et cette liaison non immunologique gêne toutefois l'action des mécanismes de défense : les staphylocoques porteurs de cette protéine A résistent mieux à la phagocytose. (185)

Les antigènes de surface du staphylocoque tels que l'acide teïchoïque ou certains polyosides peuvent induire la synthèse d'anticorps opsonisants. Les anticorps sériques et le complément sont nécessaires pour la destruction intra-cellulaire du staphylocoque. (111, 246)

b - Le rôle pathogène des anticorps

Il peut sembler paradoxal d'envisager le rôle pathogène des anticorps alors qu'ils illustrent la "défense" de l'organisme. Nous ne mentionnerons que l'existence des auto-anticorps et celle des complexes immuns,

CHAPITRE IV

-:-:-:-:-

LE SYSTEME DU COMPLEMENT

Le complément est un système protéique assurant en association avec les anticorps la défense de l'organisme contre les infections. La mise en jeu séquentielle de ses différents constituants, aboutit à la libération d'un certain nombre d'éléments dont les propriétés biologiques participent à ces mécanismes de défense. (55, 136, 170, 182, 207).

Cette cascade enzymatique se produit par deux voies, l'une classique sollicitée par les complexes immuns et l'autre alterne en marge des phénomènes immuns.

Pour faciliter la phagocytose, le complément tient un double rôle. Il accroît les taux des facteurs chimiotactiques et l'opsonisation des particules.

A - LE COMPLEMENT ET SES VOIES D'ACTIVATION

I - INTRODUCTION (171)

Le système complémentaire est un ensemble de protéines présentant près de 10 % des globulines du sérum humain ; il comporte 9 composants et 3 inhibiteurs. Il est activé au contact de la fraction anticorps d'un immunocomplexe, déclenchant des réactions enzymatiques en chaîne :

C1	:	unité de reconnaissance
C4, C2, C3	:	unités d'activation
C5, C6, C7, C8, C9	:	unités d'attaque de la membrane

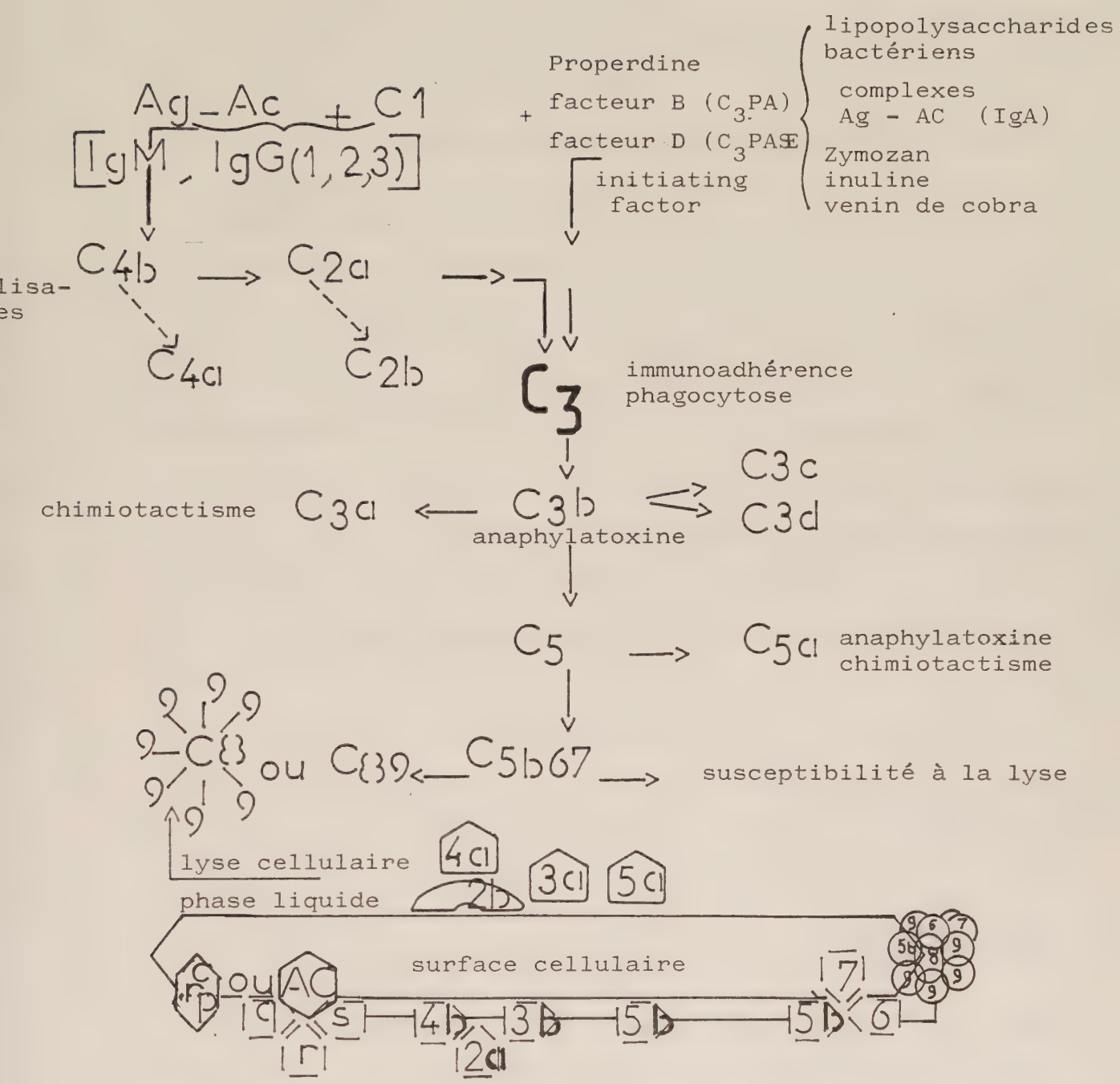


FIGURE 5 : Etapes de l'activation du complément

Chaque composant, présent dans le sérum à l'état inactif, est activé par le composant intervenant avant lui, devenant rapidement inactif (consommation) (183).

L'activation comprend trois étapes fondamentales (figure 5)

- formation d'enzymes clivant C3
- activation et inactivation de C3
- activation de C5 à C9

La voie classique d'activation commence par la fixation d'une fraction du C1 sur le fragment d'IgM ou IgG et aboutit à l'activation du C3 responsable de lésions membranaires, de phénomènes inflammatoires et d'une stimulation de la coagulation. (103)

Il existe une voie alterne activant le complément à partir du C3 ; elle est le fait des polysaccharides ou certaines immunoglobulines (IgA, IgG4) en présence de magnésium.

En fait le fonctionnement de la voie alterne comprend encore de nombreux points obscurs ou discutés.

Les activateurs immunologiques de la voie alterne sont les agrégats d'immunoglobulines et les complexes immuns. Les substances non immunologiques activatrices sont des polysaccharides comme l'inuline, les endotoxines des bactéries Gram négatifs, le zymosan, le venin de cobra. (93). (154)

Les composants de la voie alterne sont les quatre facteurs B, D, IF, la properdine (185) plus le C3.

Les étapes d'activation de la voie alterne peuvent être schématisées ainsi : - formation de la convertase initiale puis de la deuxième convertase C_3bB

- clivage de C5 en C5b et C5a par cette convertase

Il existe un circuit rétroactif de C3b.

Dans l'organisme normal il existe un inactivateur de C3b, le KAF (conglutinin activating factor) qui clive les molécules

de C3b en C3c et C3d natifs. Un déficit en KAF provoque l'hyper-catabolisme du C3. (205).

II - LES ACTIVITES BIOLOGIQUES ELEMENTAIRES DU COMPLEMENT

Elles sont nombreuses.

Le déroulement de la réaction complémentaire entraîne l'apparition de toute une série d'activités biologiques qui jouent un rôle majeur dans de nombreux phénomènes inflammatoires.

- précipitation des immuns complexes et des immunoglobulines agrégées

- neutralisation virale par les composants C1 et C4

1 - Action sur perméabilité capillaire et fibre musculaire lisse

Il possède une activité kininique non bloquée par antihistaminique (oedème angioneurotonique héréditaire) (37).

2 - Anaphylatoxines (C3a et C5a)

Les anaphylatoxines présentent dans le sérum normal frais incubé à 37° C sont produites en présence d'immuns complexes ou de substances colloïdes (Dextran, levures, endotoxines, venins). Elles réagissent avec les basophiles et mastocytes provoquant leurs dégranulations avec libération d'histamine de sérotonine, ainsi que d'héparine.

Leur rupture de la chaîne polypeptidique principale originelle a lieu au niveau du groupement carboxyle d'un acide aminé basique. Il existe chez l'homme des inhibiteurs des anaphylatoxines agissant également avec le bradykinine. Elles bloquent les activités anaphylatoxiniques du sérum humain normal. (13).

3 - Réaction d'adhérence

A la classique adhérence immune (C3b, C4b) aux hématies de

primates et aux plaquettes de nombreuses autres espèces, s'ajoute une adhérence opsonique aux macrophages et aux polynucléaires qui jouerait un rôle important dans la phagocytose (86).

4 - Action sur les leucocytes

C'est le chimiotactisme des composés C3a, C5b67 et Ca5 surtout. (82).

5 - Mobilisation intra-cellulaire des lysosomes des polynucléaires

Cette fonction sub-cellulaire du C5a en marge de sa fonction chimiotactique induit la fusion des grains lysosomiaux des polynucléaires entre eux puis avec la membrane cellulaire conduisant à la libération de leur contenu enzymatique à l'extérieur de la cellule. (90).

6 - Hypersensibilité

. Dans la génèse du phénomène d'Arthus, le complément intervient en modifiant la perméabilité capillaire locale (o d me, exsudation) en attirant les polynucléaires par chimiotactisme et en favorisant la phagocytose des immuns complexes par son pouvoir opsonisant. Cette phagocytose suscite la libération locale d'enzymes lysosomiales contribuant aux lésions destructrices locales touchant la membrane des vaisseaux et le tissu intersticiel avoisinant.(51) .

. La maladie sérique, le phénomène de Schwartzmann, la vascularit de Forssman présentent une chute du taux de complément.

7 - Opsonisation

Pour GIGLI, NELSON (86), le renforcement de la phagocytose a lieu avec le C3b aussi bien par la voie classique que la voie alterne. Les sérums déficients en C2 (ou déplétés en C1_q) ont une action opsonisante normale sur les colibacilles proteus, staphylocoques, et les pneumocoques. (219)

L'action opsonisante de la voie alterne résulte de son activation par des anticorps dirigés contre les germes Gram négatifs. L'activité opsonisante du complément dépend donc du C3b pour lequel il existe des sites récepteurs spécifiques sur les monocytes et les polynucléaires (103).

8 - Conglutination

La congutinine est une protéine sérique présente chez certains ruminants. Elle agglutine les immuns complexes par l'intermédiaire du complément auquel ils sont fixés.

Les immunocongutines se comportent comme des anticorps anti-C3 et anti-C4. Elles surviennent secondairement à des immunisations diverses lors des infections.

B - RELATIONS DU COMPLEMENT AVEC LES AUTRES SYSTEMES BIOLOGIQUES

(figure 6).

Le complément est en rapport avec la coagulation et la fibrinolyse mais la signification physio-pathologique de ces rapports n'est pas entièrement établie. Les modèles expérimentaux mettent en valeur le rôle primordial des plaquettes et du facteur Hageman, lieu de convergence des systèmes de la coagulation et du complément. Le facteur Hageman et la plasmine apparaissent comme les véritables protéines de contrôle de l'inflammation (13 - 205 - 183).

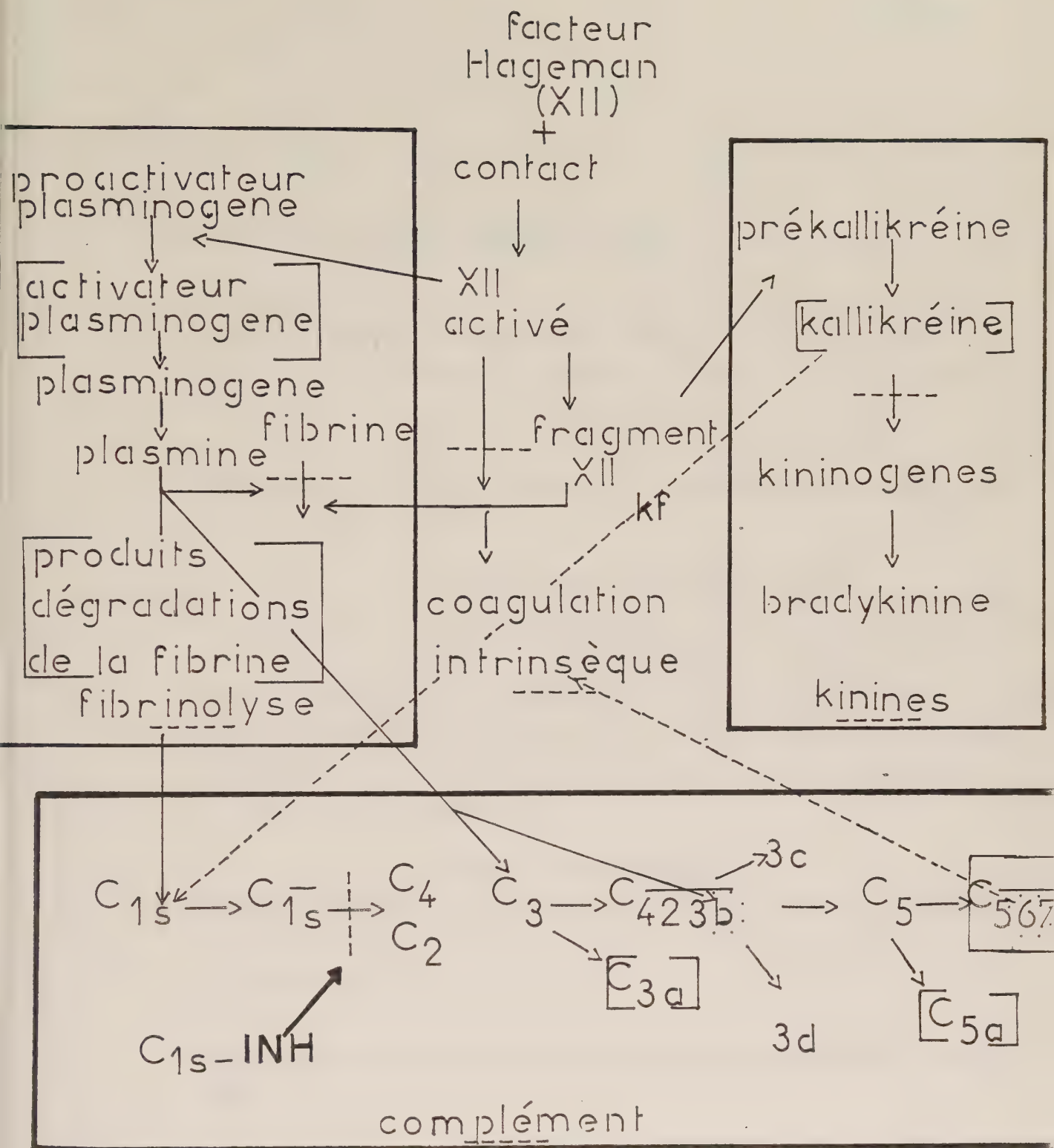


FIGURE 6 : Relation du système du complément avec la coagulation, la fibrinolyse, le système kinine et les [facteurs chimiotactiques] des polynucléaires

(d'après BACH (13) KELLER (125))

C - PATHOLOGIE HUMAINE

I - EXPLORATION DU SYSTEME COMPLEMENTAIRE

Que ce soit en pathologie humaine ou expérimentale, l'exploration du système complémentaire comprend toute une gamme d'exams qui vont du dosage du complément total à des investigations appartenant au domaine de la recherche.

1 - Dosages du complément total et de ses composants dans les liquides biologiques

a - dosage d'activité hémolytique

Le complément total est dosé en nombre d'unités hémolytiques 50 par ml de liquide biologique (UH 50 ou CH 50/ml).

L'interprétation des résultats doit tenir compte pour chaque technique des valeurs normales. Le sérum testé est ajouté à différentes dilutions à des hématies sensibilisées par des anticorps spécifiques.

b - dosages immunologiques

Ces dosages sont réalisés par la technique d'immunodiffusion radiale de Mancini, ou par contre-electrophorèse en fusée de Laurell (114).

2 - Les autres techniques d'exploration sont seulement mentionnées :

a - L'immuno-adhérence permet le dosage du C3b

b - Le pouvoir anticomplémentaire

c - Les produits de clivage des composants du complément

d - Les dépôts tissulaires ou cellulaires
des composés du complément

e - Etudes du métabolisme des composants du
complément. Chez le sujet normal on montre que la moitié
du pool sérique des composants C3, C4, C1_q et C5 est
renouvelée chaque jour.

II - INTERPRETATION DES RESULTATS PATHOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

1 - L'hypercomplémentémie

C'est une éventualité assez fréquente rencontrée au cours des maladies inflammatoires, infectieuses et malignes. Les valeurs très élevées trouvées pourraient témoigner de la stimulation des cellules du système réticuloendothélial qui synthétisent la plupart des composants du complément.

2 - L'hypocomplémentémie

Trois mécanismes peuvent survenir :

- par consommation qui active les deux voies possibles c'est le cas le plus souvent rencontré. Nous citons seulement la maladie sérique, les glomérulonéphrites, les endocardites lentes malignes, les rejets d'homogreffe, le choc endotoxinique des septicémies à germes Gram négatifs.

- par déperdition accrue lors de brûlures étendues

- par défauts de synthèse :

- . soit acquis : insuffisance hépatique (correspondant à une diminution des taux en C4, C2 et C3) ; les dénutritions

. soit congénitaux : étudiés chez l'animal pour un essai d'interprétation physio-pathologique. Chez les animaux tous les déficits se transmettent sur un mode autosomal récessif. Chez l'homme c'est le cas le plus fréquent (tableau III) : aussi avons nous plus particulièrement développé les carences héréditaires en complément qui comportent les déficits en activateurs et les déficits en inhibiteurs. (55, 183, 205)

a - Déficits en activateurs

. Déficits latents : Ils ne sont bien tolérés que chez l'hétérozygote. Ils concernent surtout les composés C4 et C2 chez l'homme, qui sont les déficits héréditaires les plus fréquents pour HASSIG.

. Infections récidivantes : elles prennent place parmi les tableaux infectieux caractérisant dès le plus jeune âge les déficits complémentaires :

- les pneumopathies aiguës récidivantes à pneumocoques ou à germes Gram négatifs (et absence d'hyperleucocytose en cas de déficit en C3).

- des infections méningées, septicémiques récurrentes à germes pyogènes. Des infections trainantes de la sphère O.R.L.

Ces déficits sont essentiellement (12, 167) :

- les déficits en C1 perturbant l'activité bactéricide, l'immunoadhérence et l'opsonisation

- les déficits en C2 entraînant une altération modérée du chimiotactisme et une baisse de l'activité bactéricide contre les bactéries en présence des immuns sérums spécifiques.

- les déficits en C3 du fait des perturbations du chimiotactisme, de l'opsonisation, de la production d'anaphylatoxines

TABLEAU II :

LISTE DES PRINCIPAUX DEFICITS DU SYSTEME COMPLEMENTAIRE
d'après Molina et Whal (167)

DEFICITS EN FACTEURS		NATURE DES TROUBLES
<u>Chez l'animal :</u>		
- cobaye	C4	sains
- souris	C5	sains
	C5	leucémies
- lapin	C6	sains
<u>Chez l'homme :</u>		
	C1 _g	agammaglobulinémie congénitale agammaglobulinémie alymphoplasie thymique urticaire, angioedème, vascularite cutanée, syndrome lupique
	C1 _r	glomérulonéphrite chronique syndrome lupique, infection à répétition
	C1 _s	syndrome lupique
	C4	sain syndrome lupique, asthme extrinsèque
	C2	sains glomérulonéphrite lupique syndrome lupique purpura anaphylactoïde vascularite, infections dermatomyosite sclérose multinodulaire asthme intrinsèque
défaut synthèse	C3	sains (hétérozygotes) infections à pyogènes, Gram-, pneumocoques
hypercatabolisme de type I déficit en (C3) ou C3b INA		urticaire à l'eau, infections à pyogènes
hypercatabolisme de type II déficit en (C3)		lipodystrophie partielle, infections à pyogènes lipodystrophie partielle, glomérulonéphrite syndrome lupique
	C5	leiner-Moussus, infections à pyogènes infections récidivantes, syndrome lupique
	C6	gonococcie
	C7	maladie de Raynaud grave
	C8	gonococcie

- les déficits en C5 rendant insuffisante la phagocytose des bactéries (levures, cocci, bacilles Gram négatifs)

- les déficits en C6 et C8 qui rendent compte de disséminations septicémiques à *Neisseria* par défaut de la bactéricidie.

- . Les déficits responsables de connectivites ou de glomérulonéphrites (tableau III).

- . Des déficits associés à d'autres affections immunitaires ont été décrits. Ils allient des hypogammaglobulinémies à des déficits en C1_q souvent (tableau III).

b - Déficits en inactivateurs et en inhibiteurs

- . Le déficit en inactivateur du C3b
ALPER (7) a décrit chez un sujet atteint d'un syndrome de Klinefelter cette carence traduite par l'emballlement du rétro contrôle positif du C3b entraînant un déficit en C3 et un excès de C3a et de C3b.

- . Le déficit en C1 inhibiteur (37) ou l'oedème angio neurotonique : par sa fréquence il se place immédiatement derrière le déficit en C2.

Le tableau clinique est caractérisé par :

- une atteinte cutanéomuqueuse de la face et des membres de caractère périodique (la maladie périodique se-rait voisine)

- son mode de transmission héréditaire autosomique dominante de pénétrance variable, peu sensibles aux anti-histaminiques et l'absence d'éosinophilie.

Le diagnostic biologique recherche les arguments essentiels que sont l'effondrement constant des fractions C4 et C2. La fraction C3 reste normale.

CHAPITRE V

-:-:-:-:-

LES DEFICITS IMMUNITAIRES

Leur liste ne fait que croître depuis la découverte par BRUTON en 1952 de l'agammaglobulinémie congénitale. Les déficits immunitaires traduisent les insuffisances d'une des fonctions immunologiques (114).

A - GENERALITES

I - LES SIGNES CLINIQUES

Les modifications cliniques sont constituées par la survenue d'infections trainantes récidivantes. Avant de porter le diagnostic de carences immunitaires, il ne faut pas perdre de vue que la plupart des infections récidivantes ne relèvent pas toujours d'une déficience immunitaire et qu'il importe avant tout de rechercher un point d'appel local, par un examen clinique complet.

1 - Syndrôme de déficit de l'immunité humorale

Le déficit immunoglobulinique est évoqué devant des infections causées par des germes pyogènes, parmi les plus fréquemment rencontrés se trouvent les staphylocoques et le pyocyanique.

2 - Syndrôme de déficit de l'immunité cellulaire

Il est dominé par les infections à germes intracellulaires facultatifs tels que Brucella, Listeria, Mycobactéries, levures et de nombreux virus.

3 - Syndrôme de déficit de la phagocytose et de la bactéricidie (140,141)

Il est évoqué devant la répétition d'infections cutanées, ganglionnaires, parfois pulmonaires ou hépatiques. Les staphylocoques, les bactéries Gram négatives ou bien les levures sont les germes le plus souvent rencontrés. VILDE et coll. (242) considèrent d'une part les déficits congénitaux et d'autre part les déficits acquis dont la place reste floue.

II - EXPLORATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

1 - Examen clinique

L'examen clinique complet orienté vers l'exploration systématique du système lymphoïde s'achève par un bilan des conséquences de l'éventuel déficit.

2 - Exploration des déficits humoraux

par l'immunoélectrophorèse des protéines sanguines
par l'étude de la production d'anticorps
par le pourcentage de lymphocytes B révélés par antisérums.

3 - Explorations de l'immunité à médiation cellulaire :

Hémogrammes

Réalisation des tests intradermiques

Numération des lymphocytes T

Culture des lymphocytes

4 - Autres tests "in vitro"

Recherche de la présence de facteurs inhibiteurs de la migration (174)

Recherche d'un inhibiteur plasmatique.

III - EXPLORATIONS DE LA PHAGOCYTOSE ET DE LA BACTERICIDIE

1 - Les divers processus peuvent être traités séparément : le chimiotactisme mesuré dans une chambre de Boyden ; l'adhésivité sur une lame ; l'englobement ; la dégranulation et surtout destruction des germes après détermination du nombre de germes vivants dans les polynucléaires.

2 - Autres explorations

- Déficits en opsonines ou en l'un des facteurs du complément

- Dosages d'activités enzymatiques particulières

- Caryotype

- Explorations endocrinologiques

B - CLASSIFICATION

I - DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS A PREDOMINANCE HUMORALE

1 - L'agammaglobulinémie liée au sexe ou maladie de Burton

Elle se caractérise par l'absence de réponse antigénique et une carence totale en immunoglobulines. Les plasmocytes et les centres germinatifs sont atrésiques. Les développements thymique et de l'immunité à médiation cellulaire sont normaux. Les enfants atteints présentent des infections léthales à germes pyogènes banaux.

2 - Les hypogammaglobulinémies communes

Comme l'agammaglobulinémie congénitale non liée du sexe (ou agammaglobulinémie idiopathique) où l'absence d'une seule classe d'immunoglobuline a été décrite pour certains individus.

3 - Déficit isolé ou IgA

Traduit par des bronchites, des sinusites et un syndrome de malabsorption intestinale, ce déficit est fréquent (1 sujet sur 1000).

4 - Parmi les autres déficits, mentionnons l'état transitoire d'hypogammaglobulinémie du nourrisson au cours des six premiers mois et les dysgammaglobulinémies qui comportent des tableaux cliniques moins sévères que ceux des agammaglobulinémies. Associant parfois des signes hépatiques, spléniques avec des adénopathies, il s'agit du type I avec IgG, IgA déficientes ou du type II avec IgA, IgM déficientes.

II - DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS A PREDOMINANCE CELLULAIRE

1 - Le syndrome de Di George

Associe une aplasie du thymus et des glandes parathyroïdes. Les crises convulsives hypocalcémiques précèdent la carence de l'immunité cellulaire, révélée soit par des infections à germes parasites intra-cellulaires facultatifs, soit par l'évolution gravissime d'une vaccination à germes vivants.

Le taux des différentes immunoglobulines, des plasmocytes sont normaux ainsi que les follicules lymphoïdes. A côté de syndrome complet, il existe un déficit partiel plus fréquent et dont l'évolution spontanée n'est pas aussi ineluctable.

2 - Le syndrome de Hong et Good

Ce syndrome comprend une hypoplasie du thymus et de la glande thyroïde.

3 - Le syndrome de Nezelof et Lamy

Le thymus est hypoplasique, mais le taux des lymphocytes T est normal. Le tissu thymo-indépendant est normal.

III - DEFICITS PRIMITIFS COMBINES

Il existe des carences immunitaires combinant un déficit de l'immunité cellulaire et humorale.

- 1 - L'aleucocytose congénitale ou dysgénésie reticulaire. L'atteinte des lymphocytes B et T s'accompagne d'une absence de développement des granulocytes, entraînant rapidement la mort.

Dans l'amegacaryocytose congénitale, l'anomalie des lignées T et B est associée à une atteinte importante des megacaryocytes.

2 - L'agammaglobulinémie alymphocique de type suisse (ou encore lymphocytophtisie de Glanzmann et Riniker). Cette carence, vite léthale, associe à l'absence des deux lignées lymphocytaires, un taux abaissé des différentes immunoglobulines. Les corpuscules de Hassal du thymus, les follicules de Peyer, le tissu amygdalien et ganglionnaire restent hypotrophiques.

3 - L'Alymphoplasie thymique réalise un tableau clinique voisin, moins sévère.

4 - Autres formes

- Déficit en adénosine déaminase dans lequel la lignée des lymphocytes T est plus touchée que celle de lymphocyte B

- Déficits associés à un thymome, un nainisme, une dysplasie ectodermique...

IV - DEFICITS IMMUNITAIRES INCOMPLETS

1 - L'ataxie téléangiectasie

Parfois une réduction de la synthèse des immunoglobulines (IgA, IgE) jointe à l'apparition d'anticorps anti-IgA accompagnent les troubles cérébelleux, cutanés et gonadiques de cette affection autosomique. L'évolution souvent fatale est le fait d'infections récidivantes de l'appareil broncho-pulmonaire ou d'affections malignes.

2 - Le syndrome de Wiscott - Aldrich

Ce syndrome consiste en une carence immunitaire associée à une thrombopénie ainsi qu'à un eczéma chronique. Il existe un déficit profond en IgM et une lymphopénie modérée le plus souvent. L'anomalie intervient au niveau soit des macrophages, soit de la reconnaissance des antigènes.

3 - Autres déficits immunitaires partiels

Certains de ces syndromes sont discutés et leur fréquence reste très faible

- amnésie immunitaire
- déficits en lymphokines
- facteurs inhibiteurs sériques

V - DEFICITS DE LA PHAGOCYTOSE ET DE LA BACTERICIDIE

A côté de ces déficits portant sur l'immunité humorale ou cellulaire, la sensibilité aux infections peut être due à une carence de l'activité phagocytaire. (70,192,14,250)

1 - Déficits congénitaux (243)(240)(203)

a - Granulomatose septique chronique (maladie de Bridges et Good) (110) ou G.S.C.

En 1957, BERENDES et BRIDGES individualisent ce syndrome tandis que LANDING le caractérisait sur le plan histopathologique.

En 1967, HOLMES et GOOD(110) relie la fréquence de survenue d'infections à la baisse du pouvoir bactéricide de cette affection récessive liée au sexe et familiale dans laquelle les polynucléaires sont incapables de détruire les bactéries ingérées (staphylocoque). Le défi-

cit porterait sur un défaut en NADH oxydase. (15)(18)
Ceci se traduit par une diminution des tests mesurant
l'activité bactéricide et la réduction du nitro-bleu de
tétrazolium (N.B.T. test).(24).(242).(127).

Les femmes hétérozygotes possèdent un déficit partiel.(71).
DOUGLAS (71) distingue :

- . la G.S.C. typique (liée au sexe)
- . la G.S.C. atypique avec immunoglobulines déficientes (193)
- . des syndrômes d'altération isolée, non liés au
sexe, par exemple les polynucléaires incapables de
tuer *Staphylococcus aureus* même opsonisé (66).

b - D'autres déficits enzymatiques peuvent
être responsables de tableaux cliniques voisins

- Déficits en glutathion peroxydase, en pyruvate-kinase
- Déficits en G6PD leucocytaire : les déficits en
G6PD (57 , 45 ,) sont partiels en général et dans
ce cas sans retentissement sur la bactéricidie. Nous
mentionnons ici l'existence de déficit au phosphoglyce-
rate kinase. Cette enzyme intervient dans la glycolyse
anaérobie. Le tableau clinique est une anémie hémolytique.
L'étude fonctionnelle des leucocytes a donné lieu à des
résultats controversés . Il a été décrit des
anomalies granulocytaires où l'absence de phosphatases
alcalines leucocytaires altère la bactéricidie vis à vis
de *Staphylococcus aureus*.

(233). c - Le syndrome de Chediak-Higashi. (234;254)

Souvent, il s'agit d'un malade albinos porteur d'une
hépto-splénomégalie soumis à des infections récidivantes.
Les cellules phagocytaires sont porteuses de lysosomes
géants déficients dont les membranes modifiées sont anor-
malement fusionnées. Ce syndrome a été décrit également

chez les bovins, visons, souris (198).

Les corticostéroïdes qui stabilisent la membrane lysosomiale sont susceptibles d'améliorer ces malades. (238). Le déficit de la bactéricidie vis à vis du staphylocoque et plus faible vis à vis du streptocoque, n'a pas encore reçu d'explication (120).

d - Autres déficits

- Le déficit en myéloperoxydase se traduit par l'incapacité à détruire les germes. Les microorganismes en cause sont souvent des levures (191), des staphylocoques ou des entérobactéries (192). Pour KLEBANOFF (130) il s'agirait d'une altération de la réaction d'ioduration.

- Le syndrome de Job associe à un tableau clinique voisin de la maladie granulomateuse chronique un eczéma chronique, des cheveux roux et une légère pigmentation cutanée. (64-105).

- Le syndrome des "leucocytes paresseux" comporte un déficit du chimiotactisme des polynucléaires. (165).

- L'histiocytose lipochromique familiale. (191).
granulocytes déficients mais non les monocytes

e - Les déficits en opsonines ou en certains facteurs du complément peut parfois être tenu pour responsable d'une anomalie de l'activité phagocytaire et bactéricide avec des infections à répétitions. (230)

. le déficit peut porter à la fois sur l'opsonisation et le chimiotactisme du fait de la position charnière du C3 entre les deux voies d'activation du système complémentaire (7-82 figure 5)34).

. le syndrome de Leiner (14) associe une dermatite seborrhéique généralisée et des infections récurrentes à bactéries Gram négatives.

. ALPER, STOSSEL, JOHNSON (7) insistent sur le fait que les sujets déficients en C2, C6, C7 ont une opsonisation et un chimiotactisme normaux et montrent l'importance des premiers composants du complément sur ces phénomènes.

. Chez les nouveaux-nés, il existe une sensibilité particulière aux agressions bactériennes. (253,113)
Chez les nouveaux-nés normaux, les taux sériques sont faibles en composants du complément : il y a un déficit d'opsonisation des bacilles Gram négatifs (E. coli) mais non vis à vis des cocci Gram positifs
Chez les enfants prématurés, (14), les taux de C3 et C3PA sont inférieurs à ceux des nouveaux-nés normaux. MCCracken trouve une corrélation entre le taux de C3 (145) et le déficit d'opsonisation vis à vis des germes pyogènes. Ce déficit est d'autant plus important que le poids de naissance est bas .

f - Rappel sur la pathologie générale (28)

. Modifications du nombre des neutrophiles et passage dans le sang des formes immatures

. Pathologie générale des granuloblastes

. Pathologie générale des granulocytes : anisocytose pleiocaryocyte

. Pathologie générale des granulations

. Immunophagocytose : la cellule de Hargraves

. Anomalies constitutionnelles : Pelger-Huet, Adler, Hurler, May-Hegglin

Toutes ces anomalies peuvent avoir un retentissement sur le fonctionnement normal des polynucléaires.

2 - Déficits acquis

Les déficits acquis sont souvent transitoires. Le caractère acquis du trouble est attesté par des observations où l'étude est faite avant tout symptôme, ainsi que par la disparition du déficit après guérison. L'ensemble des maladies pouvant entraîner un déficit immunitaire ne sont pas envisagées. Nous nous contenterons d'énumérer brièvement les causes les plus fréquentes.

a - Ainsi au cours d'infections sévères (59) (169)(156)(223) d'hémopathies prolifératives(20,224), de traumatismes il peut survenir des anomalies dans la production d'H2O2 (14), de la MPoxydase (39). Des brûlures graves ont entraînées des variations de la bactéricidie (4-344). Ces variations surviennent également chez les sujets sains (1-225). Après splénectomie, le risque est important chez les enfants.

b - Trouble de l'opsonisation (souvent) associé à celui du chimiotactisme (84)

Dans le lupus erythemateux aigu disséminé (LEAD) la fréquence des infections est importante.

Dans les glomérulonéphrites aiguës et chroniques, il y a une consommation des composants de la voie alterne et un déficit sérique du chimiotactisme, comme chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, de drépanocytose (asplénisme), de trisomies, (214) d'hypogammaglobulinémies (192, 14).

c - Enfin, le rôle dépresseur possible de certaines drogues thérapeutiques est suspecté mais les résultats restent contradictoires, notamment en ce qui concerne les antibiotiques(2-8 -92-255-9-149-216)et les anesthésiques (41-62-112-119-178); l'Éthanol(36) (117); les Osés(210).

Les corticoïdes diminuent la réaction inflammatoire, la formation des anticorps et la réponse à l'allergie retardée. Certains auteurs y voient une possibilité de surinfections staphylococciques. (6, 48, 102, 152)

Conclusion

L'énumération des affections comportant un déficit immunitaire laisse une description incomplète de ces syndrômes complexes. L'étude de ces "expériences de la nature" est en plein progrès. Ainsi seront mieux définis les déficits partiels, explication plausible de la survenue d'infections banales dans diverses circonstances.

E. CHURCHILL n'opérait que les moribonds. GIBBON eut à veiller pendant de longues heures, impuissant devant cette patiente qui luttait pour la vie. C'est durant cette nuit d'observations que naît l'idée de drainer le sang veineux de manière continue, de l'oxygéner et de le réinjecter de nouveau dans le circuit artériel afin de permettre une embolectomie pulmonaire.

Pendant plus de vingt années, à partir de ce jour, il travaille à ce grand projet sans relâche au milieu de l'indifférence ou de l'ironie générales. Grâce à une bourse et un laboratoire de fortune, un travail expérimental commence sur l'animal, GIBBON devant capturé lui-même ses chats dans les rues de Boston, consacrant à sa recherche toutes ses forces et toutes ses ressources, ne trouvant aide et confiance qu'auprès de sa femme qui l'assiste sur le plan technique. En 1935, il a la joie de pouvoir clamber l'artère pulmonaire. Il démontre que la C.E.C. peut fonctionner environ 39 minutes. Cette promesse de succès ne deviendra réalité qu'après près de vingt ans de travail. Après la seconde guerre mondiale, nommé Professeur de chirurgie au Jefferson Medical College de Philadelphie, pour GIBBON le problème est celui de posséder un poumon artificiel avec capacité en oxygène augmentée afin d'utiliser la machine sur des sujets plus grands que les chats. Chaque partie du circuit extra-corporel est perfectionnée, modifiée sans cesse remise en chantier avec l'aide d'I.B.M. Cinq types d'oxygénateurs sont testés avant d'arriver aux fins treillages métalliques sur lesquels le sang s'étale et offre une surface suffisante à l'oxygénation. En 1953, GIBBON opère son premier malade et c'est un échec : sur un faux diagnostic et une mauvaise indication d'ailleurs. Le 6 mai 1953, la seconde tentative est un succès, chez la malade toutes les fonctions furent maintenues pendant 26 minutes. Mais les deux cas suivants sont de nouveau des échecs. GIBBON ne les supporte pas et abandonne le bénéfice de 20 années d'une recherche exemplaire.

Mais l'idée est lancée, la valeur de ses travaux connue. Cet acquis est repris par John KIRKLIN de la puissante Mayo Clinic. Dès 1955, à l'aide d'un coeur poumon artificiel auquel il tient à laisser attaché le nom de GIBBON, il opère le premier malade suivi d'une longue et glorieuse série de malades. Parallèlement, Walton LILLEHEI à Minneapolis, exploite la filière des circulations croisées dans laquelle un sujet sain (père ou mère en pratique) assure l'oxygénation et la circulation du sang du jeune opéré. Le premier cas en mars 1954, est un échec pour cet enfant décédé de pneumonie, mais persévérant, il opère 46 cas suivant ce procédé déjà sans avenir dès lors que des systèmes entièrement mécaniques deviennent disponibles.

Dans le monde, d'autres coeurs-poumons artificiels sont élaborés, DENNIS aux Etats Unis, LONGBLORD en Hollande, CRAFOORD et BJORK en Suède, THOMAS à Paris, MILROSE à Londres et de nouveau aux U.S.A. avec KAY-CROSS. Ils sont trop nombreux à décrire tous, disons simplement que tous utilisent le principe de l'étalement du sang sur une large surface.

Aussi convient-il de faire une place à part au travail original de DE WALL collaborateur de LILLEHEI qui présente en 1954 un oxygénateur fait d'une simple colonne de sang dans laquelle monte un courant d'oxygène. Les deux premiers cas, complexes sont des échecs en 1955 avec l'utilisation en pratique humaine de son coeur-poumon. LILLEHEI et DE WALL, sans se décourager, osent se risquer sur des cas simples et 7 succès consécutifs les récompensent. Dès lors, leur oxygénateur moins performant que ceux de GIBBON ou de KAY-CROSS mais aisément réalisable et peut coûteux connaît un succès croissant et permet à de très nombreuses équipes du monde entier d'aborder la chirurgie à coeur ouvert en utilisant la C.E.C.

C'est avec des oxygénateurs de ce type, qu'en France

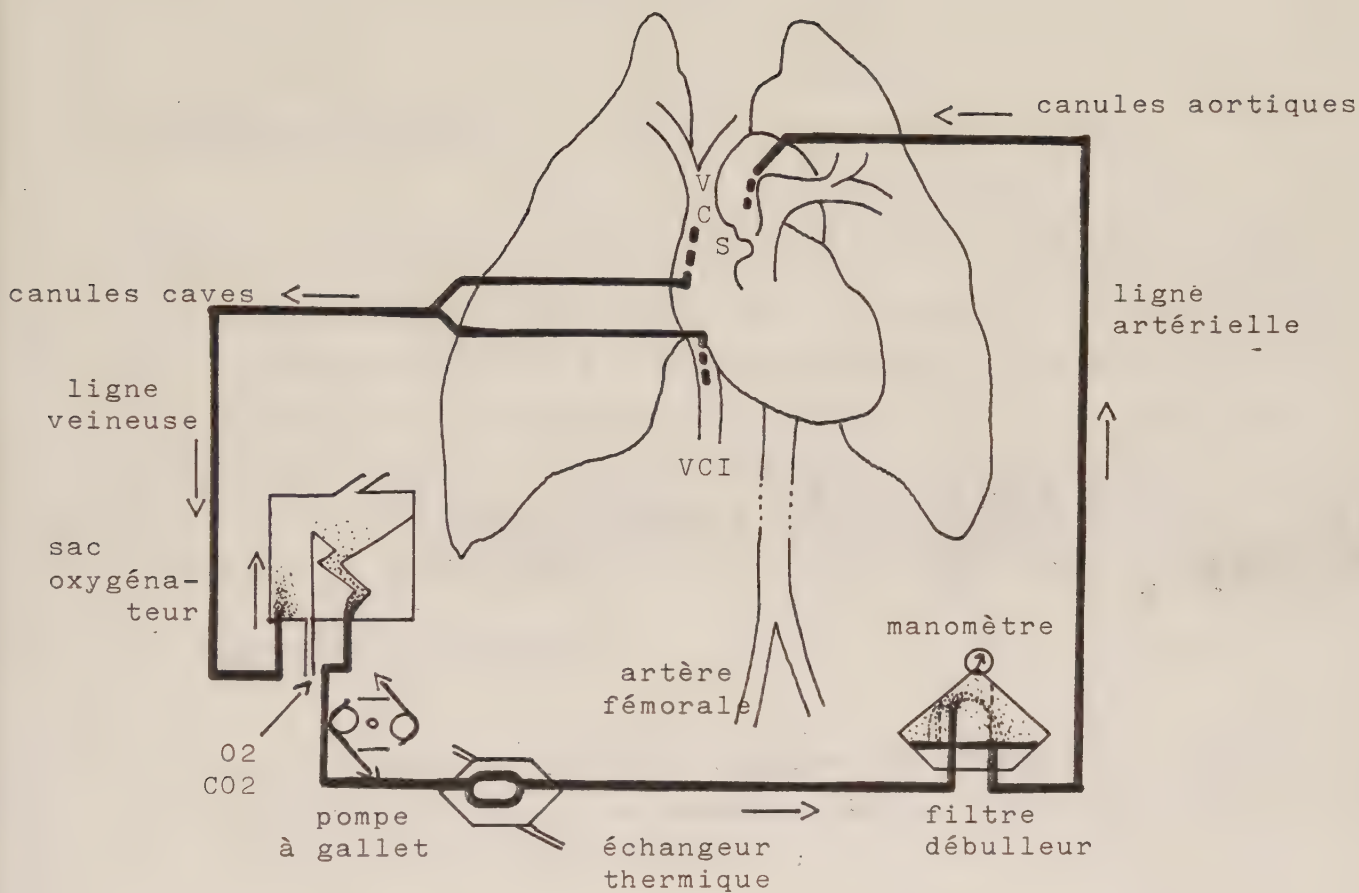


FIGURE 7 : Circuit habituel de circulation extra-corporelle
(d'après Ph. MIKAELOFF 162)

Charles DUBOST en 1956 puis MATHEY et d'autres effectuent leurs premières opérations sous C.E.C.. Perfectionné, fabriqué industriellement sous forme jetable à usage unique, l'oxygénateur à bulles de DE WALL a un développement qui a fini par éliminer presque totalement les systèmes à étalement.

B - TECHNIQUES ACTUELLES

En 1977 la C.E.C. certes n'est pas parfaite encore, mais elle est devenue l'instrument de travail quotidien du chirurgien cardiaque et a acquis une véritable sécurité. De multiples voies de progrès restent encore ouvertes à cette spécialité. En mettant hors circuit le coeur et la circulation pulmonaire, on peut ouvrir les cavités cardiaques et l'artère pulmonaire, les circuits sont tous établis selon un schéma identique à quelques détails près: (fig. 7).

I - COMPOSITION DU GROUPE

Le coeur poumon artificiel supplée aux fonctions d'hématose du poumon et au rôle de pompe assuré par le coeur. Aussi est-il formé d'un oxygénateur et d'une pompe.

1 - Oxygénateur

Cet appareil permet la transfusion du sang veineux en sang artériel débarassé du gaz carbonique et enrichi en oxygène. Il existe différents oxygénateurs artificiels :

a - L'oxygénateur à bulles : le sang veineux pénètre dans un tube vertical à la base duquel arrive l'oxygène et du gaz carbonique. L'oxygène barbotte fragmenté par un diffuseur. Le sang recueilli est débullé par une série de filtres et de pièges à bulles. Les oxygénateurs

à bulles sont de plus en plus performants et compacts. L'efficacité de l'échangeur thermique incorporé à certains est cependant insuffisante.

b - L'oxygénateur à disques (type Kay-Cross) dans lequel le sang s'étale à la surface d'une série de disques parallèles centrés sur un axe horizontal a bénéficié longtemps d'une grande faveur. L'axe est placé dans un cylindre sous perfusion continue d'oxygène et de gaz carbonique ; l'axe tournant, crée une couche mince de sang sur les disques permettant un échange gazeux. Ils sont sûrs mais peu économes de sang et nécessitent un entretien plutôt astreignant d'où leur moindre succès.

c - Les oxygénateurs type Mayo-Gibbon
type Lillehei à serpentins : le sang entre en contact avec un courant d'oxygène, s'étalant en couche mince sur des lames verticales.

d - Les oxygénateurs à membranes en gomme de silicone qui tendent à imiter l'organisme, de technique récente où le sang n'est pas au contact direct de l'oxygène. Ils sont moins traumatisants pour le sang que ceux à bulles et permettent des C.E.C. de plus longue durée, bien que leurs avantages réels ne soient pas encore exactement établis. Ils ont l'inconvénient d'être de maniement un peu plus délicat et d'être plus coûteux. Leur emploi varie selon les équipes.

2 - Pompe

Elle assure un débit suffisant calculé en fonction du nombre de tours effectués permettant une perfusion correcte dans tous les territoires de l'organisme.

La plus couramment utilisée est la pompe occlusive à

galets rotative. Son avantage est de ne mettre le sang en contact avec aucun mécanisme et elle est conçue de façon à éviter au maximum le traumatisme des éléments sanguins.

Il existe des pompes qui fournissent un régime hémodynamique pulsatile plus physiologique.

3 - Echangeur thermique

Il permet de contrôler à volonté la température du sang injecté dans le circuit artériel. Le sang circule en film sur des parois mises à la température voulue par une circulation forcée d'eau chaude.

La C.E.C. peut être effectuée totalement en normothermie ; l'échangeur thermique aura alors pour fonction d'empêcher le refroidissement du sang circulant dans les différents appareils et raccords. Bien souvent, la C.E.C. débute par une hypothermie modérée ; l'ensemble du circuit et l'organisme du patient sont refroidis entre 28 et 30° C pendant le temps essentiel de l'intervention. CACHERA et coll. après un rappel des données expérimentales en tirent trois conclusions : (concours médical, 99, 13, 2003)

- . le meilleur état de protection myocardique est la perfusion à coeur battant à 32° C.

- . si l'arrêt cardiaque est nécessaire, la cardioplégie hypothermique à 20° C s'impose à la fibrillation ventriculaire à 32° C.

- . et si le clampage aortique avec ischémie coronaire est recherché, l'hypothermie à 32° C est insuffisante et entraîne des altérations irréversibles.

A la suite de ces données expérimentales, une technique standardisée a été mise au point chez l'homme et appliquée à toute la chirurgie sous C.E.C. Le refroidissement

s'effectue en deux temps.

a - Perfusion à coeur battant au sang refroidi jusqu'aux environs de 27° C

b - Immersion du coeur dans du liquide physiologique à 4° C jusqu'à abaissement de la température myocardique entre 10 et 15° C

c - Réchauffement par reprise de la perfusion coronaire à 37° C à la fin du geste intra-cardiaque avec l'aide de l'échangeur thermique. C'est encore l'échangeur thermique qui permet de réaliser l'hypothermie profonde tombée un peu dans l'oubli, mais remise à l'honneur depuis quelques années dans le cadre de la chirurgie du nourrisson et du nouveau-né. Elle permet des conditions très favorables à la chirurgie néonatale et pédiatrique, puisqu'elle autorise un arrêt circulatoire total de 45 minutes et permet de travailler sur un coeur exsangue, relâché, immobile avec ablation des canules du coeur.

4 - Le piège à bulles.

Il permet de prévenir tout risque d'embolie gazeuse. Il est surmonté d'une manomètre de pression artérielle qui permet de surveiller la pression dans le circuit de perfusion.

II - REALISATION D'UNE C.E.C. (142 - 160)

Le principe d'un circuit habituel de circulation extra-corporelle est de drainer par gravité, grâce à deux canules mises en place par l'oreillette droite dans la veine cave supérieure et dans la veine cave inférieure, tout le retour

veineux au coeur. Ce sang veineux mêlé est drainé en général par gravité dans un système oxygénateur à bulles : le sang veineux mêlé monte dans une colonne verticale en contact avec la mélange gazeux qui bulle, mélange dosé d'oxygène et de gaz carbonique destiné à éviter une baisse importante de la pression partielle de gaz carbonique. Le débit des gaz est réglé en fonction du débit sanguin de la C.E.C.

Avant de commencer, il faut un bilan pré-opératoire touchant essentiellement les caractéristiques sanguines. Il doit être réalisé le plus tôt possible avant l'intervention. Il comporte les principaux examens suivants :

- recherche et groupe des agglutinines irrégulières
- temps de saignement, temps de céphaline kaolin
- étude de la résistance capillaire, des plaquettes du fibrinogène, du complexe prothrombinique et des différents facteurs de la coagulation.

Eventuellement,

- temps de lyse des euglobulines
- dosage des produits de dégradation du fibrinogène.

Cette étude complète de la coagulation est nécessaire, c'est pourquoi il est habituel de pratiquer un bilan de l'hémostase en fin de C.E.C., après la neutralisation complète de l'héparine circulante, et enfin une étude après l'intervention, car la C.E.C. entraîne de grosses perturbations des facteurs de la coagulation.

Ce bilan est bien entendu complété par :

- dosage des gaz du sang, pH, réserve alcaline, électrolytes... Il faut mettre une certaine quantité de liquide dans le circuit extra-corporel afin de ne pas déséquilibrer le volume circulatoire du malade pendant l'intervention. Le remplissage du circuit s'effectue de diverses façons, selon les équipes.

1 - Liquides perfusés

Différents types de liquides sont utilisés pour remplir l'espace mort que représente l'appareillage du système coeur-poumon artificiel.

a - le sang hépariné, utilisé au début de la chirurgie à coeur ouvert. Le sang est recueilli si possible quelques heures avant l'intervention. Nombreuses sont les équipes qui utilisent du sang prélevé la veille et même du sang citraté de plusieurs jours.

b - L'Hémodilution : ZUHDI et LILLEHEI ont découvert la possibilité de perfuser les malades avec du sang dilué. L'hémodilution permet d'utiliser le sang du malade, soulageant les banques de sang et améliorant la qualité hémodynamique de la perfusion.

On peut diluer le sang du malade par un soluté glucosé à 5 % et des solutions de polysaccharides à grosses molécules. Cependant, l'on observe une réduction de la capacité de transport de l'oxygène, et une modification de la coagulation. Le plus souvent, le remplissage est mixte avec sérum et sang frais, circulation extra-corporelle en hémodilution modérée avec hémocrite supérieur à 35 %. Le sang du sac oxygénateur, oxygéné, débullé et filtré est pris par une pompe artérielle qui donne un régime hémodynamique continu. Le débit de la pompe artérielle destinée à remplacer le ventricule gauche, dépend de la qualité du retour veineux cave et doit assurer les besoins métaboliques de l'organisme au cours de la circulation artificielle. En pratique, le débit de la pompe égale 2,5 fois la surface corporelle d'un opéré normotherme. Le sang artériel ainsi pompé, passe à travers un échangeur thermique (fig. 7) ; le circuit extra-corporel grâce à l'échangeur thermique, permet en fin d'intervention le

réchauffement de l'opéré et comporte encore un débulleur qui élimine tout risque d'embol gazeux. Finalement, le sang artériel est injecté par une canule dans l'aorte ascendante comme l'indique le schéma.

- 2 - Durant la circulation extra-corporelle, régulièrement sont surveillés : le ionogramme, les gaz du sang, la pression artérielle de perfusion et le débit de la pompe. Chacun des paramètres peut être réajusté en fonction des besoins.

Ainsi décrit, le circuit extra-corporel permet d'arrêter tout retour veineux vers le coeur et d'assurer l'oxygénation du sang : il est donc possible d'arrêter la ventilation pulmonaire durant toute la période intra-cardiaque et d'obtenir tout le temps nécessaire aux diverses réparations. A ce circuit général, il faut ajouter une pompe de récupération du sang dans les cavités cardiaques, une pompe d'aspiration du ventricule gauche dont le sang retourne à l'oxygénateur.

Un autre choix concerne les techniques permettant de travailler sur coeur arrêté sans compromettre la vitalité du myocarde. Soit l'aorte est clampée pendant 15, 20 minutes puis déclampée pendant 2, 3 minutes avant de poursuivre l'intervention, soit que les artères coronaires continuent à être perfusées grâce à des canules branchées en dérivation sur la ligne artérielle ou par deux pompes séparées, alimentées par des circuits distincts.

Cette technique demande une réalisation rigoureuse et s'accompagne de contraintes : les canules sont souvent difficiles à placer et à maintenir dans chacun des ostiums coronaires, quelquefois gênantes et peuvent être traumatisantes pour les orifices coronariens.

Ce circuit artificiel permet sans danger de pratiquer une intervention intra-cardiaque de 3 ou 4 heures, temps

qui dépasse largement la durée nécessaire à la plupart des interventions. Au delà de ce laps de temps, le circuit abime les éléments figurés du sang, les protéines circulantes, les divers parenchymes de l'organisme perfusés se détériorent, avec l'apparition de dépôts fibrinoplaquettaires au niveau des petits vaisseaux et de lésions d'oedème. (189 - 79 -

C - RAPPEL DES PRINCIPALES COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE
SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE (142 - 160 - 187 - 234 -

La plupart des auteurs sont d'accord pour attribuer à l'anoxie myocardique, au choc opératoire ainsi qu'à la technique même d'intervention un rôle exclusif dans la génèse des complications. Celles-ci étudiées par ailleurs en détail dans les thèses de LOUISGRAND et MIGNOTTE sont brièvement énumérées :

1 - Les troubles de la coagulation (163 - 220 -

La C.E.C. retentit plus ou moins sur l'hémostase : hypercoagulation, consommation des facteurs de la coagulation, thrombopénie, formation de forces pro-coagulantes qui peuvent réaliser alors un syndrome hémorragique soit par fibrinolyse vraie, soit par coagulation intra-vasculaire disséminée.

2 - Les troubles du rythme et de la conduction

Ils sont sous la dépendance de l'anoxie myocardique.

3 - L'infarctus myocardique

Il est une complication classique de la chirurgie à coeur ouvert. La protection du myocarde semble mieux assurée par l'hypothermie et la perfusion coronaire.

4 - La défaillance cardiaque

Elle survient sur un muscle cardiaque fatigué n'assurant pas

un débit post-opératoire suffisant (syndrome de bas débit cardiaque).

A côté de ces complications, il faut mentionner l'existence d'embolie gazeuse, d'insuffisance rénale aiguë ou respiratoire.

5 - L'infection (229 - 92

Nous l'avons placé volontairement en fin d'énumération car elle est en partie celle qui a motivé ce travail. Non exceptionnelle, elle peut être prévenue par le traitement des foyers préexistants⁽⁴²⁾ ou iatrogènes. La clinique est faite de suppurations de parois, de septicémies et d'endocardites. Les courbes des températures des deux premiers jours post-opératoires sont très dispersées. Les facteurs altérant la courbe de température sont nombreux. La plupart des variables sont liées et il est difficile de faire la part de chacune d'entre elles (43).

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS PERSONNELS

I - MATERIEL et METHODES

1 - Les témoins, les malades

- 50 adultes sains, 24 hommes et 26 femmes nous ont servis de témoins.

- Parmi les adultes cardiaques opérés par le Professeur Agrégé Ph. MIKAELOFF, nous avons retenu 61 malades, 36 hommes et 25 femmes, opérés au rythme d'une intervention par semaine. Chez 50 d'entre eux, nous avons étudié l'immunité humorale ; l'activité phagocytaire et bactéricide des polynucléaires a été recherché chez 40 malades.

Les données concernant le sexe, l'âge, le groupe sanguin de ces malades ainsi que le type d'intervention subie sont détaillées dans le tableau IV

2 - Recueil des échantillons

- Pour les dosages de complément et d'immunoglobulines, on prélève 20 cc de sang stérilement sur tube hépariné. Les prélèvements sont faits à différents temps par rapport à la C.E.C.

n° 1 1 à 3 jours avant la C.E.C.

n° 2 prélèvement effectué sur les sacs de sang utilisé pour remplir la C.E.C.

n° 3 pendant l'anesthésie avant la mise en route de de la C.E.C.

TABLEAU IV :

ETUDE DES CARACTERES GENERAUX DE NOS OPERES

	ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE			ETUDE DE LA PHAGOCYTOSE		
	Nombre total	Hommes	Femmes	Nombre total	Hommes	Femmes
TEMOINS	50	24	26	19	10	9
CARDIAQUES	50	32	18	40	23	17
<u>TYPES D'INTERVENTION</u>						
Pontages coronariens	13	11	2	19	8	1
Remplacement aortique	20	12	8	15	9	6
Remplacement mitral (1 commissurotomie)	6	2	4	3	1	2
Valves aortique et mitrale	5	4	1	9	4	5
Plastie tricuspидienne	1	1	0	1	1	0
Chirurgie mitro- tricuspидienne	2	0	2	3	0	3
Anévrisme aortique	1	1	0	0	0	0
=====						
<u>AGES MOYENS</u> de l'ensemble des malades	51 ans	51 ans	52 ans	53 ans	51 ans	57 ans
des coronariens	52 ans	56 ans	47 & 60 ans	57 ans	57 ans	60 ans
des valvulaires aortiques	52 ans	50 ans	55 ans	55 ans	50 ans	62 ans
des valvulaires mitraux	41 ans	29 & 45 ans	44 ans	47 ans	29 ans	53 & 60 ans
des valvulaires mitro- aortiques	49 ans	51 ans	42 ans	49 ans	49 ans	48 ans
des valvulaires mitro- tricuspидiens	57 & 67 ans	-	57 & 67 ans	59 ans	-	59 ans
=====						
<u>GROUPES SANGUINS</u>						
A +	23	15	8	19	14	5
A -	6	2	4	5	0	5
O +	12	11	1	11	7	4
O -	0	0	0	1	0	1
B +	6	4	2	2	1	1
AB +	1	1	0	1	1	0
AB -	2	1	1	1	0	1

- n° 4 fin de C.E.C., à l'arrêt de la machine
- n° 5 20e heure post-C.E.C.
- n° 6 44e heure post-C.E.C.
- n° 7 7e jour post-C.E.C.
- n° 8 15e jour post-C.E.C.

- Pour rechercher le pouvoir phagocytaire des polynucléaires, on prélève stérilement 20 cc de sang sur seringue héparinée, puis il y a deux prélèvements par malade : le premier est effectué à l'arrivée du malade au bloc opératoire, le deuxième a lieu dans :

- 11 cas, en fin d'intervention
- 10 cas, à la 20e heure post-C.E.C.
- 8 cas, à la 44e heure post-C.E.C.
- 11 cas, au 8e jour post-C.E.C.

3 - Matériel opératoire

a - L'appareil de circulation extra-corporelle
Il comporte des pompes SARNS à occlusivité réglable, un sac oxygénateur à bulles TRAVENOL GLF, un échangeur thermique SARNS miniprime 65 ml et des lignes de TYGON.
Aucun filtre spécial n'est monté sur le circuit.
L'alimentation en oxygène pur est d'environ 3 litres par litre de débit de la pompe artérielle.
Toutes les interventions ont été pratiquées sous hypothermie (30-32°). La pompe est amorcée avec 20 cc/kg de liquide de Ringer lactate, 250 cc de bicarbonate isotonique et 400 cc de sang hépariné et recalcifié.
Il n'y a pas d'antibiotiques dans la machine de C.E.C.

b - Les prothèses valvulaires sont de type Björk pour les valves aortiques et Starr pour les valves mitrales.

Pour chaque malade, la durée de l'intervention a été chronométrée et la quantité de sang transfusée mesurée.

4 - Méthodes

a - Les dosages de complément total sont pratiqués suivant la méthode de Kabat et Mayer (12 -171) qui détermine l'hémolyse 50 % d'un système globules rouges de mouton plus sérum hémolytique en présence de complément. Les résultats sont exprimés en unités hémolytiques 50 %/ml. Une expérience préliminaire a été faite pour évaluer la valeur du taux de complément total dans le plasma et dans le sérum. Nous avons fait aussi des dosages de complément en ajoutant des quantités croissantes d'héparine.

b - Les dosages des fractions du complément C4, C3, C3 activateur et des immunoglobulines IgG, M, A sont pratiqués par immunodiffusion radiale, technique de Mancini, sur plaques Behring. Les résultats sont exprimés en mg/100 ml.

c - Un hématocrite a été fait sur la plupart des prélèvements afin d'évaluer l'hémodilution due à la machine.

d - La recherche du pouvoir phagocytaire et bactéricide a été pratiquée suivant la technique de SOUILLET et coll. (224) modifiée : pour isoler les polynucléaires, 10 cc de sang, recueillis sur seringue héparinée, sont mis à décanter en présence d'un ml de Dextran à 6 % pendant une heure à 37°. Le surnageant est centrifugé (2000 t/mn pendant 10 minutes). Le culot leucocytaire, lavé deux fois dans du Hanks, est remis en suspension dans 2 ml de ce même milieu pour la numération des polynucléaires qui sera ajustée à 10^6 /ml. La souche de *Staphylococcus aureus* (Cowan I), en culture de 18 heures, est mise en suspension dans du Hanks pour obtenir une concentration de 4.10^6 bactéries/ml. Nous réalisons deux séries de deux tubes

Dans la première série nous mettons en contact 0,5 ml de la suspension de polynucléaires, 0,5 ml de la suspension de *Staphylococcus aureus*, et 1 ml de sérum du malade.

Dans la deuxième série, ce sérum est remplacé par du sérum AB (fourni par le CTS de Lyon-Beynost). Les germes contenus dans le premier tube de chaque série sont immédiatement numérés sur boîte de Pétri, tandis que le deuxième tube est mis à 37° pendant les 20 minutes de phagocytose, puis centrifugé à 1000 t/mn pendant 8 minutes. Les germes non phagocytés contenus dans le surnageant sont numérés sur boîte de Pétri. La phagocytose est donnée en pourcentage :

$$\frac{\text{nombre de germes phagocytés en 20 minutes}}{\text{nombre de germes apportés}} \times 100$$

Pour l'étude du pouvoir bactéricide, le culot du 2e tube est repris dans 3,9 ml de sérum de veau, 4,1 ml de Hanks et 800 UI de Pénicilline G (Spécilline G Spécia R). Après homogénéisation, nous prélevons 1 ml de cette suspension immédiatement (temps 0) puis après 30 minutes d'étuve. Les polynucléaires présents dans ce ml sont recueillis après centrifugation (2000 t/mn pendant 10 mn) et lavés une fois dans du Hanks, puis lysés par 1,5 ml d'eau distillée, ce qui permet de récupérer les bactéries phagocytées mais non tuées.

Le pourcentage de bactéricidie est calculée comme étant :

$$100 \times \frac{\text{nombre de germes phagocytés} - \text{nombre de germes survivants}}{\text{nombre de germes phagocytés}}$$

e - A titre expérimental, nous avons aussi dosé le taux de complément et des immunoglobulines et étudié la phagocytose en faisant fonctionner pendant 1 H. 30 une machine de C.E.C. dans les conditions habituelles mais sans qu'elle soit branchée sur un malade. Dans un cas, la machine était remplie avec du sang frais (dilué au 1/2 dans du sérum glucosé isoto-

nique et du bicarbonate), dans le 2e cas le sang (dilué au 3/4 avait été prélevé 2 à 3 jours auparavant.

f - Hypersensibilité retardée

Nous avons pratiqué des intra-dermo réactions (IDR) de 0,1 ml avec chacun des trois antigènes suivants : streptokinase-streptodornase (Varidase Lederlé) 10 u/ml, Candidine de l'Institut Pasteur au 1/1000 et tuberculine Mérieux 10 u/ml, suivant la technique décrite par TOURAINE et coll. (236). Toutes les IDR ont été pratiquées par le même opérateur. Pour cette étude, il y a eu deux groupes de sujets. Dans le premier groupe de 50 malades, les IDR ont été pratiquées 8 jours avant C.E.C. et 10 ou 12 jours après C.E.C. (161). Dans le 2e groupe, 27 malades, la première IDR a eu lieu 3 à 4 jours avant C.E.C. et la deuxième IDR au 3e et 5e jour post C.E.C.

g - Les résultats sont interprétés statistiquement par l'étude de la moyenne et de l'écart type, du test t "appareillé" de Student ou du test t sur des paires de variables et du coefficient de corrélation.

h - La recherche d'immunscomplexes circulants a été effectuée dans le laboratoire du Pr. REVILLARD, que nous remercions vivement ; malheureusement, la présence d'héparine dans les échantillons n'a pas permis d'interpréter le dosage du $C1_Q$ marqué.

II - RESULTATS

1 - Variations des paramètres étudiés lors du fonctionnement isolé d'un circuit de C.E.C. (tableau V).

L'expérience préliminaire étudiant la machine de C.E.C. fonctionnant sans être raccordée à un malade, montre qu'il y a une diminution des valeurs du complément total, des fractions étudiées et des immunoglobulines, correction faite de la dilu-

INFLUENCE DU CIRCUIT DE C.E.C. ISOLE SUR LE TAUX DE COMPLEMENT
DES IMMUNOGLOBULINES, LA PHAGOCYTOSE ET LA BACTERICIDIE

		VALEURS TEMOINS 47 mesures	MACHINE CONTENANT			
			Sang conservé		Sang frais	
			avant C.E.C.	après C.E.C.	avant C.E.C.	après C.E.C.
C'	UCH 50	30 <u>+</u> 4	40,7	25,6	28,3	17,3
C3	mg/100 ml	66,5 <u>+</u> 14,5	85,8	62,4	33,6	6,7
C4	mg/100 ml	31,2 <u>+</u> 7,6	43,8	33	30,8	14,8
C3a	mg/100 ml	18,8 <u>+</u> 5,5	24,7	15	43	16,8
=====						
IgG	mg/100 ml	1253 <u>+</u> 327	1443	943	2085	1845
IgA	mg/100 ml	295 <u>+</u> 148	169	122	306	268
IgM	mg/100 ml	165 <u>+</u> 95	125	76,7	247	134
=====						
Hématocrite		44 <u>+</u> 7	50	44	38	38
=====						
PHAGO- CYTOSE	* sérum autologue (26 mesures)	66 <u>+</u> 12,3	74,3	23,8	83,7	91,8
	sérum AB (73 mesures)	62,3 <u>+</u> 13,4	50	21,7	87,5	91,7
=====						
BACTE- RICIDIE	** sérum autologue	85,6	98,4	52,6	97	97,1
	t = 0 sérum AB (20 mesures)	91,3	89,4	40,8	76	91,9
BACTE- RICIDIE	sérum autologue	90,3	96	74,2	98,6	97
	t = 30' sérum AB	90,2	79	80,8	98,3	81,6

*
phagocytose en % = $\frac{\text{Nombre de germes phagocytés en 20 mn}}{\text{Nombre de germes apportés}}$

** Bactéricidie en % = $\frac{\text{Nombre de germes tués au temps t}}{\text{Nombre de germes phagocytés en 20 mn}}$

TABLEAU VI :

VALEURS DU COMPLEMENT TOTAL DANS LE PLASMA ET LE SERUM
DE 10 SUJETS TEMOINS

PLASMA EN UCH 50	SERUM EN UCH 50
29,3	30,7
33,8	35,2
35,2	36,2
33,3	34,7
37,5	38,8
34,2	34,2
28,4	28,4
31,6	32,5
37,6	39,1
35,2	36,7

VALEURS DU COMPLEMENT TOTAL CHEZ UN TEMOIN EN PRESENCE DE
QUANTITE CROISSANTE D'HEPARINE ET SUR TUBE HEPARINE

sérum	32 UCH 50
	32 UCH 50 en présence de 250 U d'Héparine
	30,5 UCH 50 en présence de 500 U d'Héparine
	33,3 UCH 50 sur tube hépariné

tion du sang dans la machine.

L'abaissement de l'hématocrite est plus faible; quant à la phagocytose, on observe une diminution très importante de sa valeur dans l'étude utilisant des polynucléaires obtenus à partir de sang prélevé deux ou trois jours auparavant (74,3 % puis 23,8 %), alors que la phagocytose par des polynucléaires frais est plus importante après C.E.C. (91,8 % contre 83,7 %). D'autre part, nous avons observé un abaissement du nombre des polynucléaires dans les échantillons de sang prélevés après la C.E.C. par rapport aux mêmes échantillons avant la C.E.C., mais il apparaît que les polynucléaires restants sont encore capables de phagocyter s'ils proviennent de sang frais.

2 - Etude du complément et des immunoglobulines chez les malades
(figure 8) Etude du complément et de l'hématocrite

a - L'expérience préliminaire portant sur les valeurs du complément total en présence ou non d'héparine montre qu'il n'y a pas de différences significative entre les taux de complément total dans le plasma et le sérum (1 unité CH50/ml de plus dans le sérum).

De même, les valeurs du complément total en présence de quantité croissante d'héparine sont à peu près identiques (tableau VI). Notons que les quantités d'héparine utilisées sont très supérieures aux quantités présentes dans le sang des malades.

b - Complément total (tableaux VII & VIII)

Il y a une augmentation significative des valeurs du complément total chez les cardiaques non opérés ($39,4 \pm 8,1$ UCH50) par rapport aux témoins ($32,5 \pm 3,5$ UCH50) ($t = 5,46$ $P < 0,001$) (tableau VII).

La différence entre cardiaques (Hommes : 37,8 UCH50, femmes : 42,2 UCH50) et témoins (Hommes : 32,4 UCH50, femmes : 32,5 UCH50) persiste en fonction du sexe (Hommes $t = 3,47$ $P < 0,01$; Femmes $t = 4,62$ $P < 0,001$).

. Les femmes cardiaques ont des taux de complément total

FIGURE : 8

Hématocrite: ○—○ (‰)

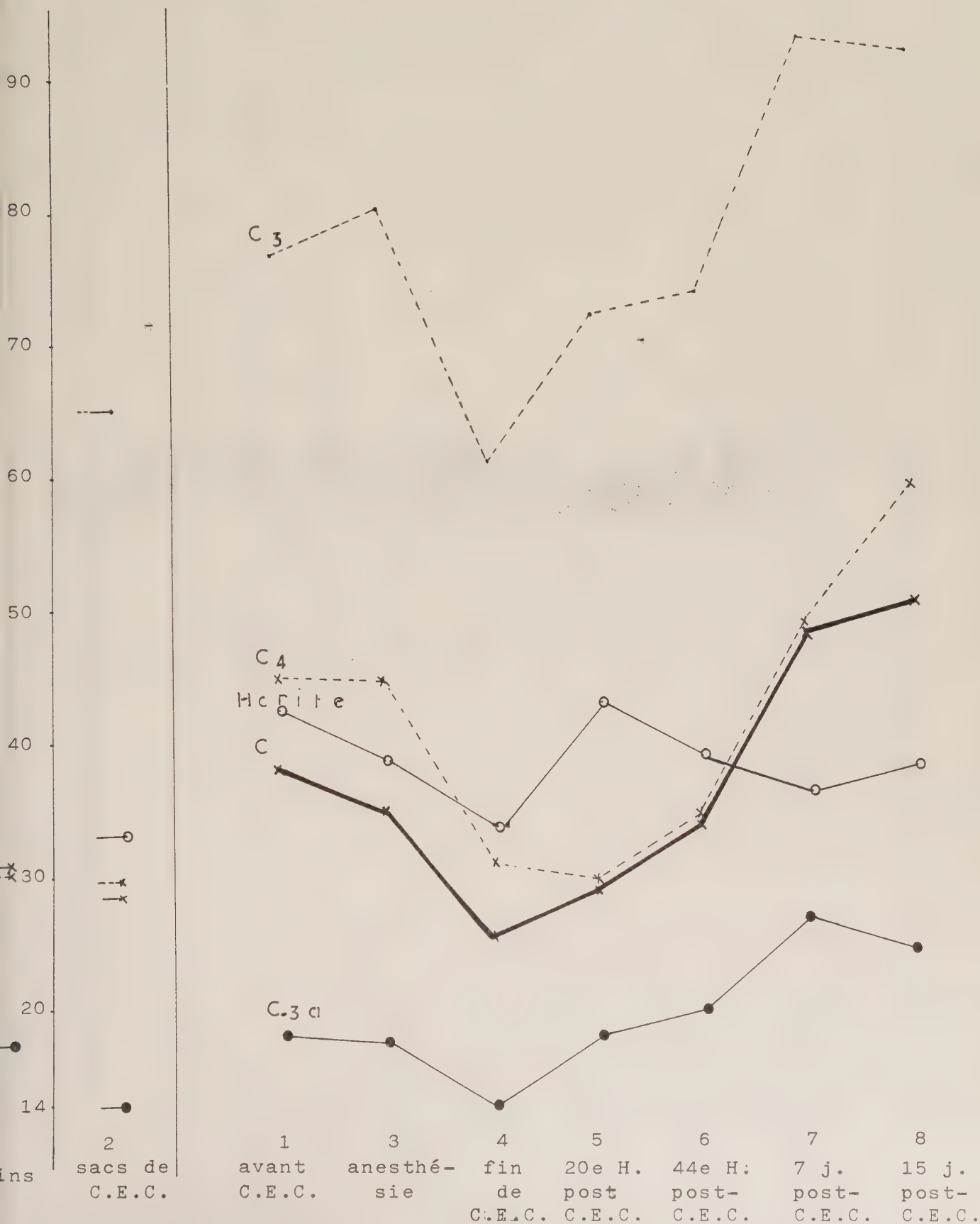
C total UCH 50: ×—×

C4: ×---×

C3: --- en mg/100 ml

C3 activateur: ●—●

Cinétique du complément total et de ses fractions dosées pendant la C.E.C.



VALEURS DU COMPLEMENT ET DES IMMUNOGLOBULINES CHEZ LES TEMOINS ET LES CARDIAQUES SUIVANT LE SEXE

	C total UCH 50/ml	C4 mg/100 ml	C3 mg/100 ml	C3 activateur mg/100 ml	IgG mg/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml
Témoins	50	32,5+ 3,7	32,6+ 9,4	79,5+11,9	1250 ** 800-1800	*** NC	210 ** 90-450
Témoins hommes	26	32,4+ 3,4	34,6+ 7,7	78,4+12	*** NC	125** 60-250	*** NC
Témoins femmes	24	32,5+ 4,1	30,4+11	80,6+12,1	*** NC	160** 70-280	*** NC
Cardiaques non opérés	48	39,4+ 8,1	46 +14,2	78,1+16,4	1284+ 334	187+ 97	311+ 168
Cardiaques non opérés hommes	31	37,8+ 7,3	44,1+14,2	78,6+16,3	1248+ 351	165+ 88	296+ 143
Cardiaques non opérés femmes	17	42,2+ 9,1	49,4+14,2	77,1+16,9	1355+ 275	227+103	336+ 209

* ces valeurs ont été obtenues pour 32 témoins, 17 hommes et 15 femmes

** valeurs extrêmes

*** NC : non calculé

	Nombre de cas étudiés	C total UCH 50/ml	C4 mg/100 ml	C3 mg/100 ml	C3 activateur mg/100ml	IgG mg/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Hématocrite %
1 Prélèvements avant C.E.C.	48	39,4+ 8,1 _	46 +14,2 _	78,1+16,4 _	19 + 5 _	1284+ 334 _	187+ 97 _	310+168 _	44+ 7 _ 32 *
2 Sacs de C.E.C.	47	30 + 4 _	31,2+ 7,6 _	66,5+14,5 _	14,5+ 3 _	963+ 196 _	135+ 55 _	191+ 63 _	35+ 6 _ 38 *
3 Anesthésie	35	35,9+ 7,3 _	45,8+13,8 _	81,9+25,8 _	18,8+ 5,5 _	1253+ 327 _	165+ 95 _	295+148 _	40+ 7 _ 30 *
4 Fin de C.E.C.	50	26,4+ 4,4 _	32,2+ 9,8 _	62,1+14,7 _	13,9+ 3,9 _	929+ 224 _	132+ 65 _	221+118 _	35+ 6 _ 40 *
5 20e Heure post-C.E.C.	50	30,5+ 5,5 _	30,9+ 9,9 _	73,3+13,3 _	19,4+ 4,6 _	1124+ 229 _	162+ 70 _	267+116 _	44+ 5 _ 36 *
6 44e Heure post-C.E.C.	49	35,6+ 6,8 _	35,3+12,1 _	74,9+15,2 _	21,5+ 5,8 _	1063+ 244 _	164+ 96 _	248+ 99 _	40+ 6 _ 34 *
7 8e jour post-C.E.C.	48	49 +10,8 _	49,8+19,5 _	94,8+25 _	27,6+ 6,7 _	1334+ 312 _	301+162 _	334+147 _	37+ 6 _ 33 *
8 15e jour post C.E.C.	30	51,3+ 9,6 _	60,6+20,6 _	92,6+21 _	25,6+ 6,1 _	1545+ 402 _	242+ 81 _	316+141 _	39+ 4 _ 26 *
Témoins	50 pour C total 32 pour autres dosages	32,5+ 3,7 _	32,6+ 9,4 _	79,5+11,6 _	19,1+ 4,2 _	1250 _	140 _	210 _	42,9+3,5 _

* Nombre de cas sur lesquels a été calculé l'hématocrite

(42,2 UCH50) plus importants que les hommes (37,8 UCH50) (tableau VII).

. Il n'existe pas de différence significative entre les taux de complément total des coronariens et des valvulaires.

. L'anesthésie ne modifie pas le taux de complément total (tableau VIII).

. On observe une chute significative du complément total (de 39,4 à 26,4 UCH50/ml) au cours de la C.E.C. (33 % de chute $t = 9,93$ $P < 0,001$).

. Le taux de complément post C.E.C. augmente progressivement à la 20e heure, puis à la 44e heure ; au 8e jour, le taux est nettement supérieur au taux de départ (49 UCH50/ml + 25 % $t = 4,93$ $P < 0,001$) ; au 15e jour le taux est toujours élevé (51,3 UCH50/ml, + 30 %).

. L'abaissement du taux de complément n'est corrélé, ni à la durée de la C.E.C. ($r = 0,01$), ni à la quantité de sang transfusée ($r = 0$).

c - Fraction C4 (tableaux VII & VIII).

. On retrouve des résultats semblables à ceux du complément total. En effet, il y a une augmentation significative des valeurs du C4 chez les cardiaques non opérés (46 mg/100 ml) par rapport aux témoins (32,6 mg/100 ml $t = 5,53$ $P < 0,001$). Cette différence persiste en fonction du sexe (Hommes cardiaques 44,1 mg/100 ml, témoins 34,6 mg/100 ml, $t = 3,05$ $P < 0,005$), (Femmes cardiaques 49,4 mg/100 ml, témoins 30,4 mg/100 ml, $t = 4,83$ $P < 0,001$).

. L'anesthésie ne modifie pas le taux de C4

. On observe un abaissement du C4 (-30 %) au cours de la C.E.C., mais à la différence du complément total, la baisse se poursuit jusqu'à la 20e heure ($t = 6,13$ $P < 0,001$), et le taux remonte ensuite progressivement pour être au 7e jour légèrement supérieur au taux de départ (+ 8 % 49,8 mg/100 ml contre 46 mg/100 ml, $t = 1,10$ non significatif $P < 0,3$) ; la

valeur de C4 au 15e jour (60,6 mg/100 ml) est très supérieure à la valeur de départ (+ 31 % $t = 3,7$ $P < 0,001$).

d - Fraction C3 (tableaux VII & VIII)

. L'évolution du C3 est un peu différente de celle du C4 et du complément total

. En effet, il n'y a pas de différence entre les taux de C3 des témoins et des malades non opérés, quel que soit leur sexe.

. L'anesthésie ne modifie pas le taux de C3

. La chute due à la C.E.C. est cependant significative (de 78,1 à 61,1 mg/100 ml, 21 %, $t = 5,09$ $P < 0,001$) ; la remontée est rapide avec des valeurs au 8e jour (94,8 mg/100 ml + 21 %) et au 15e jour (92,6 mg/100 ml) très supérieures aux taux de départ (+ 18 %, $t = 3,87$ $P < 0,001$).

e - Fraction C3 activateur (tableaux VII & VIII)

. Il n'y a là encore aucune différence entre le taux de C3 activateur des témoins et des cardiaques non opérés quel que soit leur sexe.

. L'anesthésie ne modifie pas la valeur du C3 activateur.

. L'abaissement du C3 activateur a lieu en fin de C.E.C. (-27 %, $t = 5,64$ $P < 0,001$) mais la remontée est précoce puisqu'à la 20e heure le taux de C3 activateur est revenu à sa valeur de base pour augmenter encore aux 44e heure (+ 13 %) au 8e jour (45 %) et au 15e jour (+ 34 %).

f - L'hématocrite (tableau VIII)

Les valeurs de l'hématocrite chez les cardiaques sont identiques aux valeurs admises chez les sujets normaux. La diminution des taux de complément au cours de la C.E.C. n'est pas uniquement due à l'hémodilution comme nous l'avons vu dans l'expérience de la G.E.C. fonctionnant en circuit isolé. En effet, si l'hématocrite chute en fin de C.E.C., comme le

la phagocytose est en pourcentage de germes ingérés

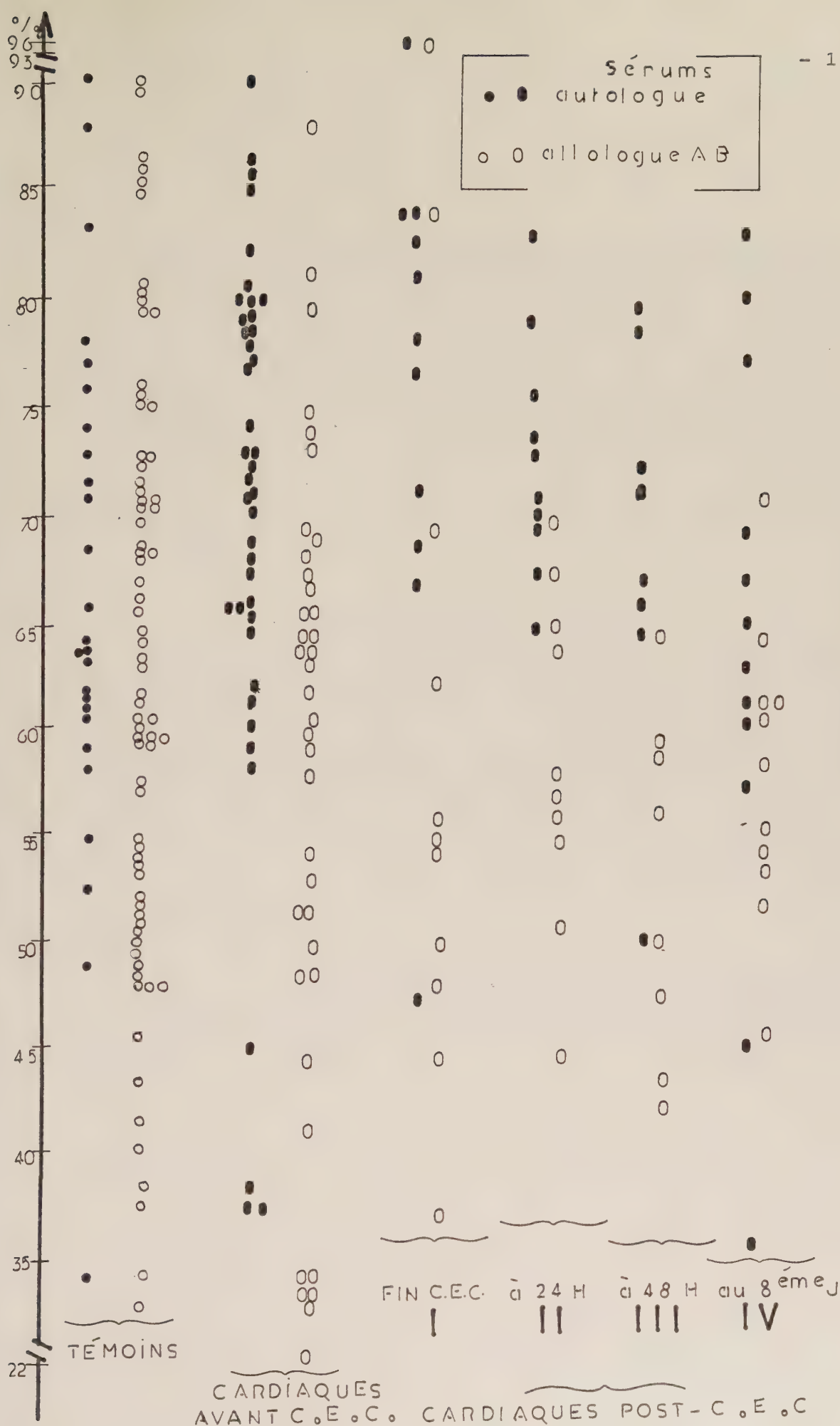


FIGURE 9 Etude de l'activité phagocytaire des polynucléaires sanguins de sujets témoins et de sujets cardiaques.

complément, il est redevenu normal à la 20e heure alors que les taux de complément total et des fractions sont toujours abaissés. Ensuite, l'hématocrite se stabilise autour de 40 % et il n'y a pas d'hémoconcentration au 7e jour et 15e jour, alors que les taux de complément sont très élevés. Dans l'ensemble, la courbe évolutive de l'hématocrite ne montre pas le même profil que celles du complément total et des fractions (figure 8). Il n'y a pas de corrélation entre la chute de l'hématocrite en fin de C.E.C. et celle du complément total ($r = 0,02$).

g - Immunoglobulines (tableaux VII & VIII)

Les taux d'immunoglobulines G, M, A des cardiaques non opérés sont identiques à ceux des témoins ; ces valeurs ne sont pas modifiées par l'anesthésie, mais chutent en fin de C.E.C. pour remonter dès la 20e heure. L'évolution des taux des immunoglobulines, très fluctuante se rapproche de celle de l'hématocrite ; les quantités d'IgG et d'IgM sont très importantes au 15e jour et les résultats obtenus sont identiques à ceux observés lors d'une première série de malades déjà publiée par notre laboratoire (161).

h - Les valeurs du complément total, des fractions C4, C3, C3 activateur et des immunoglobulines dans le sang transfusé (sacs de C.E.C.) sont abaissées par rapport aux témoins (tableau VII).

3 - Etude de la phagocytose des polynucléaires sanguins (tableau IX (figure 9)

Il n'y a pas de différence entre les sujets témoins et les sujets cardiaques non opérés quel que soit le sérum utilisé (sérum autologue ou sérum AB allologue) et quel que soit le groupe (ou moment du prélèvement étudié). La phagocytose est toujours plus élevée dans le sérum autologue que dans le sérum

TABLEAU IX

POUVOIR PHAGOCYTAIRE DES POLYNUCLEAIRES SANGUINS

		En présence de sérum autologue	En présence de sérum AB
de 19 sujets témoins		66 ± 12,3*	62 ± 13,4**
de 41 sujets cardiaques non opérés		67,7 ± 12,7	63,2 ± 15,2
GROUPE I 11 cardiaques opérés	avant C.E.C.	59,7 ± 15,5	52,6 ± 16,4
	fin C.E.C.	75,8 ± 12,2	59,5 ± 17,7
GROUPE II 10 cardiaques opérés	avant C.E.C.	74 ± 9,2	56,4 ± 14
	20 H. post-C.E.C.	72,4 ± 5,5	58,4 ± 7,8
GROUPE III 8 cardiaques opérés	avant C.E.C.	72,8 ± 6,5	67,4 ± 4,4
	44 H. post-C.E.C.	68,3 ± 9,3	52,4 ± 6,2
GROUPE IV 12 cardiaques opérés	avant C.E.C.	66,4 ± 12,3	56,1 ± 18,5
	8 j. post-C.E.C.	63,5 ± 13,8	57,8 ± 7

Les valeurs indiquées sont des pourcentages de phagocytose

$$\text{phagocytose} = \frac{\text{Nombre de germes phagocytés en 20 minutes}}{\text{Nombre de germes apportés}} \times 100$$

* 26 mesures

* 73 mesures

AB. Cette différence est significative pour le groupe I étudié en fin de C.E.C. (avant C.E.C. : $t = 3,59$; après C.E.C. : $t = 3,30$ $P < 0,01$) et le groupe II de la 20e heure post-C.E.C. (avant C.E.C. : $t = 4,32$ $P < 0,01$; après C.E.C. : $t = 4,83$ $P < 0,005$) ; elle est très significative pour le groupe III de la 44e heure post-C.E.C. (avant C.E.C. : $t = 4,83$ $P < 0,005$; après C.E.C. : $t = 4,49$ $P < 0,005$). Mais elle n'est pas significative pour le groupe IV étudié au 8e jour de la C.E.C.

Dans le groupe I, la phagocytose des polynucléaires en présence de sérum autologue est significativement plus importante (75,8 %) après l'intervention qu'avant (59,7 %) ($t = 2,45$ $P < 0,05$). Pour les autres groupes, la C.E.C. n'influence pas significativement la phagocytose.

4 - Etude de l'activité bactéricide (tableau X)

Il n'y a pas de différence entre les sujets témoins et les sujets cardiaques non opérés en présence de sérum autologue ou allologue. La C.E.C. n'influence pas la bactéricidie (figure 10). Pour chaque groupe la bactéricidie peut varier mais si elle est tantôt élevée ou abaissée selon que l'on se rapporte aux témoins ou au moment de l'intervention, des variations observées ne sont pas statistiquement significatives. Seulement dans le groupe II, l'activité bactéricide mesurée au temps 30 minutes dans le sérum AB allologue est abaissée après la C.E.C. par rapport à l'ensemble des cardiaques. Pour notre part nous considérons que ce résultat isolé est dû aux grandes variations individuelles dans ce groupe (55,5 % - 99,6 %)

TABLEAU X

ACTIVITE BACTERICIDE DES POLYNUCLEAIRES

		t = 0		t = 30'	
		sérum autologue	sérum AB	sérum autologue	sérum AB
19 sujets témoins		85,6 $\pm$ 14,5	91,3 $\pm$ 7,5	90,3 $\pm$ 5,5	90,2 $\pm$ 8
41 sujets cardiaques non opérés		89 $\pm$ 9,6	89,8 $\pm$ 7	89,9 $\pm$ 9,8	89,7 $\pm$ 5,7
GROUPE I 11 cardiaques opérés	avant C.E.C.	93,5 $\pm$ 3,9	91,2 $\pm$ 6,6	93,1 $\pm$ 8	91,8 $\pm$ 4,7
	après C.E.C.	96,1 $\pm$ 2	88 $\pm$ 11,6	91,3 $\pm$ 8,1	89 $\pm$ 7,5
GROUPE II 10 cardiaques opérés	avant C.E.C.	89,8 $\pm$ 7,6	85,6 $\pm$ 8,3	91,5 $\pm$ 6,4	85,7 $\pm$ 6,3
	après C.E.C.	91,5 $\pm$ 6,4	87 $\pm$ 8,4	89,4 $\pm$ 5,6	77,9 $\pm$ 14
GROUPE III 8 cardiaques opérés	avant C.E.C.	89 $\pm$ 8,6	91,6 $\pm$ 6,2	93,1 $\pm$ 5,7	91,1 $\pm$ 4,9
	après C.E.C.	88,8 $\pm$ 9,6	92,3 $\pm$ 6,2	90,4 $\pm$ 9,3	88,7 $\pm$ 9
GROUPE IV 12 cardiaques opérés	avant C.E.C.	85 $\pm$ 13,4	90,8 $\pm$ 6,1	84,5 $\pm$ 13,2	90,6 $\pm$ 5,4
	après C.E.C.	82,9 $\pm$ 12,5	88,7 $\pm$ 9,1	83,3 $\pm$ 11,3	88 $\pm$ 4,9

Les valeurs indiquées sont des pourcentages de bactéricidie

Nombre de germes tués à tm de la fin de la
phagocytose

Bactéricidie= $\frac{\text{Nombre de germes tués à tm de la fin de la phagocytose}}{\text{Nombre de germes phagocytés}} \times 100$

Nombre de germes phagocytés

la bactéricidie est en pourcentage de germes phagocytés et tués

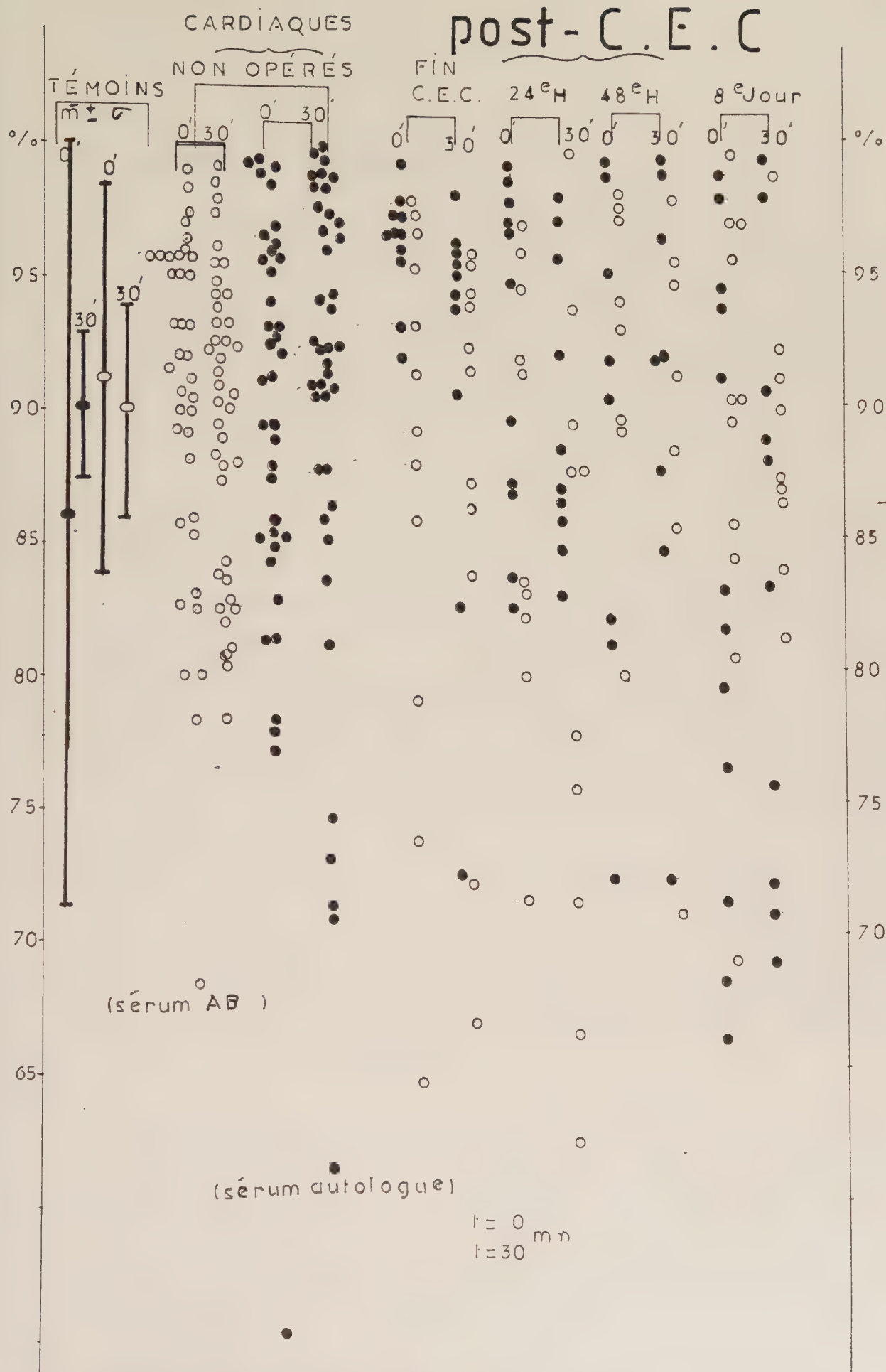


FIGURE 10 : Etude de l'activité bactéricide des polynucléaires de sujets témoins et de sujets cardiaques à t mn après la phagocytose

5 - Hypersensibilité retardée

Les IDR ont donné des résultats variables selon les sujets. En effet, si pour certains opérés une nette diminution du diamètre de l'inflammation et du nodule avec les trois antigènes a été mesurée après C.E.C., pour d'autres, l'intensité de la 2e IDR a été plus intense ou identique à la 1ère et parfois il y a une dissociation entre les trois antigènes.

III - DISCUSSION

Dans l'ensemble, les résultats que nous avons obtenus pour l'étude humorale sont à peu près comparables à ceux publiés ces dernières années.

En effet, HAIRSTON (95) qui a étudié le devenir du complément, des immunoglobulines et du pouvoir bactéricide des polynucléaires au cours de la C.E.C., a mis en évidence une baisse des immunoglobulines et du complément en fin de C.E.C. au moment du réchauffement du sang. Ces globulines remontaient ensuite dès la 24 heure. Il n'a cependant pas obtenu de valeurs supérieures aux valeurs de base au 8e jour. Il a observé une chute de la bactéricidie étudiée sur *E. coli* et *S. aureus* après la C.E.C. Des cardiaques opérés sans C.E.C. lui ont servi de témoins et n'ont montré aucune modification de leur immunité humorale et de la bactéricidie.

Dans une étude portant sur 11 cas, PARKER (180) a montré une chute significative du complément en fin de C.E.C. et une remontée progressive avec, au 8e jour, une valeur supérieure à la valeur de départ. Pour le IgG, le taux le plus bas était situé à la 20e heure, avec retour à la normale au 8e jour. Pour les IgA, c'est en fin de C.E.C. qu'il a observé le taux

le plus bas, alors qu'au 8e jour, le taux est très important ; quant aux IgM, leur taux est minimal à la 44e heure et très important au 8e jour.

Dans une étude in vitro. PRUITT (190) a montré le rôle de l'oxygénation dans la dénaturation des immunoglobulines ; il l'attribue au contact air-sang et DIAS DA SILVA (cité par 180) a montré que la création expérimentale d'un oedème pulmonaire, que l'on trouve dans les complications de la C.E.C., entraînait une réduction concomitante du taux de complément.

Dans l'ensemble, les auteurs concluent que l'hémodilution ne peut expliquer à elle seule les modifications humorales observées.

Parmi les publications étudiant la phagocytose, celle de LUNDSTROM (143) a porté sur 6 patients et a signalé une diminution de la phagocytose de *Staphylococcus albus* au cours de la C.E.C., diminution débutant en fin de C.E.C. et se poursuivant jusqu'au 18e jour.

SILVA (218) a montré chez 12 malades, après 90 à 120 minutes de C.E.C., une baisse de la réduction du N.B.T. (80) et de la bactéricidie, ce déficit s'atténuant après une journée et disparaissant entre le 3e et le 6e jour ; il a utilisé comme témoins les polynucléaires du sang avec lequel on amorce la pompe de la machine. Il exclue le rôle de l'anesthésie de la même manière.

KAPLAN (121) n'a pas observé de baisse de la phagocytose pendant la C.E.C. chez 11 malades.

Sur le plan expérimental, KUSEROW (133) chez le chien et SUBRAMIAN (234) chez le rat ont montré une dépression du pouvoir phagocytaire au cours de la C.E.C.

Dans notre étude, nous n'avons pas confirmé la diminution du pouvoir phagocytaire et de la bactéricidie au cours de la C.E.C., mais il faut noter que les études citées ci-dessus ne comportaient qu'un petit nombre de malades et qu'il s'agissait dans deux cas d'études expérimentales ; si les valeurs moyennes des phagocytoses avant et après C.E.C. nous sont apparues identiques nous avons cependant observé de grandes variations d'un individu à un autre, dans un sérum ou un autre.

Expérimentalement, nous avons aussi mis en évidence l'action défavorable de la machine de C.E.C. sur les défenses immunitaires . Il apparaît donc établi que les conditions réalisées au cours des opérations avec C.E.C., à l'exclusion de l'anesthésie, entraînent une diminution significative des globulines intervenant dans les réactions immunitaires : immunoglobulines G, A, M, le système du complément total et certaines fractions, C3, C4, C3 activateur.

La dilution sanguine qui accompagne nécessairement la C.E.C. ne peut expliquer à elle seule la diminution observée des globulines pas plus que l'introduction de sang conservé ; en effet, la diminution du complément est supérieure à celle de l'hématocrite et il n'y a pas de corrélation entre la quantité de sang transfusé et le taux d'abaissement des globulines. Enfin, l'évolution de la concentration plasmatique de ces dernières n'est pas parallèle à celle de l'hématocrite. Nous avons vérifié aussi que ce n'est pas l'héparine que reçoivent les malades qui entraîne un artéfact de dosage du complément, à

l'exception des dosages de Cl_Q . Parmi les facteurs responsables des anomalies observées, le passage du sang dans la machine est l'un des plus importants ; le sang subit des traumatismes ; remous, bulles, passages multiples sur des substances métalliques du débulleur (paille de fer), rôle nocif de l'oxygénation ; il existe une adsorption des globulines sur les parois en plastique de la machine et des tuyaux et une dénaturation a été observée. Aussi, malgré les progrès techniques accomplis, il persiste encore de nombreuses altérations sanguines. (21-91-196)

Notre étude ne nous permet pas d'exclure d'autres facteurs intervenant dans l'organisme lui-même, au niveau des tissus, en raison des conditions hémodynamiques et physiologiques qui règnent pendant la C.E.C. et les heures qui suivent. En effet, les anomalies biologiques observées durent au moins deux jours après l'intervention ; l'organisme met en jeu une régulation très efficace se traduisant par des taux plasmatiques de globulines au 8e jour très supérieurs aux valeurs de départ.

L'immunité cellulaire n'a pas subi de variations appréciable dans notre série ; de nombreux polynucléaires sanguins peuvent certes être retenus dans les circuits de la machine, mais les cellules circulantes conservent toute leur aptitude phagocytaire ; nous confirmons aussi une étude précédente de notre laboratoire (161), qui ne nous avait pas montré de modification significative de l'hypersensibilité retardée. Mais il existe des variations individuelles très importantes, n'apparaissant pas dans une étude statistique, et pouvant expliquer peut être certaines complications. Ainsi, pendant la durée de la C.E.C. et au moins pendant les deux jours qui suivent l'opération, la diminution importante de plusieurs facteurs de

l'immunité humorale constitue un facteur favorisant l'apparition de complications infectieuses post-opératoires précoces ; celles-ci, probablement secondaires à l'inoculation de bactéries pendant l'intervention, se manifestent généralement pendant les 7 à 10 premiers jours ; elles ne sont pourtant pas inévitables. Dans notre série, aucun malade n'a présenté d'infection, la conservation du pouvoir phagocytaire et bactéricide en est probablement l'une des raisons.

Un autre facteur très important est aussi l'efficacité des mesures prophylactiques (asepsie et antisepsie) prises par l'équipe chirurgicale. Les désordres immunologiques que nous venons de signaler ne peuvent que nous pousser à les maintenir et si possible les améliorer. Il nous semble important de rappeler ici les relations entre les systèmes du complément et la coagulation. L'activation du complément est susceptible de déclencher ou d'accélérer le processus de coagulation ; il est vraisemblable que ce mécanisme joue un rôle majeur dans la pathogénie du syndrome de coagulation intra-vasculaire lors d'infections à bactéries Gram négatives.

Le facteur C6 est indispensable au déroulement de la coagulation normale. Les facteurs C4 et C3 contribuent à la lyse du caillot ; la plasmine active la C1 estérase ; le facteur Hageman active la C1 estérase en l'absence de son inhibiteur par mécanisme indirect, en activant la kallikreine et la plasmine qui agissent sur C1s. L'inhibiteur de C1 estérase inhibe la C1s ainsi que le facteur XII (hageman), la kallikreine et la plasmine.

Comme l'a montré MIGNOTTE (160), il existe au cours de la C.E.C., une consommation des facteurs de coagulation, mais celle-ci est insuffisante pour engendrer un défaut d'hémostase. Seule la persistance au cours des 24 premières heures post-opératoires d'un déficit de ces facteurs peut intervenir sur l'importance des pertes sanguines, or nous avons vu que le taux de complément était particulièrement bas à cette époque.

C O N C L U S I O N S

=====

Intéressé par les complications infectieuses de la chirurgie cardiaque, nous avons recherché s'il n'y avait pas chez les cardiaques opérés sous circulation extra-corporelle (C.E.C.) une diminution des défenses immunitaires.

De janvier 1975 à mars 1977, nous avons étudié certaines réactions immunitaires chez des adultes cardiaques opérés sous C.E.C. par le même chirurgien selon une méthodologie invariable. L'étude a porté sur :

- le dosage du complément total et de ses fractions C3, C3 activateur et C4.
- le dosage des immunoglobulines G, A, M
- l'activité phagocytaire et bactéricide des polynucléaires sanguins
- la recherche de l'hypersensibilité retardée cutanée chez certains malades.

Les 41 malades opérés de notre série sont répartis en 4 groupes :

- groupe I : 11 cas étudiés immédiatement à la fin de la C.E.C.
- groupe II : 10 cas à la 20e heure post-opératoire
- groupe III : 8 cas à la 44e heure post-opératoire
- groupe IV : 11 cas au 8e jour post-opératoire

Le taux de complément total est plus élevé chez les cardiaques non opérés que chez les sujets témoins quel que soit le sexe. L'anesthésie ne modifie pas les valeurs des paramètres immunologiques. Par contre, nous avons trouvé une chute significative, importante du taux de complément total, maximale en fin de C.E.C. (-33 %) durant au moins 48 H.

Les taux sériques mesurés au 8e jour post-opératoire et au delà sont supérieurs aux valeurs de base (+ 24 %). La diminution du complément n'est corrélée ni avec la durée de la C.E.C. ($r = 0,01$) ni avec la quantité de sang transfusé ($r = 0$).

D'une manière générale l'évolution des fractions étudiées est similaire. Le taux des différentes immunoglobulines chute en fin de C.E.C. pour remonter dès la 24e heure post-opératoire jusqu'à une valeur très importante au 15e jour. Ces résultats confirment une première étude publiée portant sur une autre série de cardiaques opérés sous C.E.C.

L'activité phagocytaire et le pouvoir bactéricide des polynucléaires est identique chez les sujets témoins et les sujets cardiaques non opérés. La bactéricidie n'est pas influencée par la C.E.C. Par contre il y a une augmentation significative (+ 27 %) en fin de C.E.C. du pouvoir phagocytaire dans le sérum autologue. Cependant, ce phénomène disparaît à distance de la C.E.C. Enfin, l'augmentation de l'activité phagocytaire observée dans le sérum autologue par rapport au sérum de groupe AB est indépendante de la C.E.C.

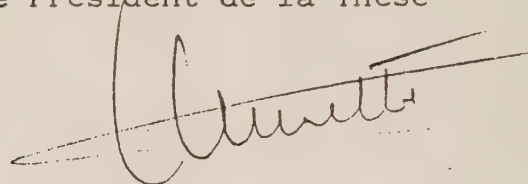
L'hypersensibilité retardée étudiée chez 27 malades a montré des variations individuelles dissociées peu interprétables.

A titre expérimental, nous avons fait fonctionner une machine de C.E.C. en circuit isolé dans les mêmes conditions que lors d'une intervention chirurgicale. A la fin de l'expérience, une consommation partielle du complément total et des fractions étudiées est apparue ainsi qu'une diminution du taux des immunoglobulines. Le taux des polynucléaires a diminué de façon identique mais les polynucléaires restants ont conservé une activité normale.

Les différents circuits et appareils de la machine de C.E.C. sont sans doute à l'origine de l'aggrégation, de la dénaturation des protéines plasmatiques ainsi que de la séquestration des polynucléaires.

Nos résultats, comparables à ceux déjà publiés, nous ont montré l'existence d'une diminution des défenses humorales au cours des C.E.C. Toutefois cette altération n'est que transitoire. Il est possible que celle-ci soit un des facteurs favorisant les infections post-opératoires notamment celles d'apparition précoce. La diminution des défenses immunitaires au cours de la C.E.C. renforce notre conviction dans l'observation rigoureuse des mesures de prophylaxie classique qui gardent toute leur importance.

Le Président de la Thèse



Pr. J. FLEURETTE

Vu, le Directeur de l'Unité ALEXIS CARREL

Professeur R. MORNEX

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 10 OCTOBRE 1977

Le Président de l'Université
Président du Comité de
COordination des Etudes
Médicales

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-

- 1 - ALEXANDER J.W., DIONGI R., MEAKINS J.L.
Periodic variations in the antibacterial function of human neutrophils and its relationship to sepsis
Ann. Surg., 1971, 173, 206-213
- 2 - ALEXANDER J.W., GOOD R.A.
Effect of antibiotics on the bacterial activity of human leucocytes
J. Lab. Clin. Med., 1968, 71, 971-983
- 3 - ALEXANDER J.W., HEGG M., ALTEMEIER W.A.
Neutrophil function in selected surgical disorders
Ann. Surg., 1968, 9, 447-458
- 4 - ALEXANDER J.W., MEAKINGS J.L.
A physiologic basis for the development of opportunistic infection in man
Ann. Surg., 1972, 176, 273-287
- 5 - ALEXANDER J.W., WINDHORST D.B., GOOD R.A.
Improved tests for the evaluation of neutrophil function in human disease
J. Lab. Clin. Med., 1968, 72, 136-148
- 6 + ALLISON F., ADCOCK M.H.
Failure of pretreatment with glucocorticoids to modify the phagocytic and bactericidal capacity of human leucocytes for encapsulated type I pneumococcus.
J. Bacteriol., 1965, 89, 1256-1261

- 7 - ALPER C.A., STOSSEL T.P., ROSEN F.S.
Genetic defects affecting complement and host resistance to infection.
The phagocytic cell in host defense
BELLANTI J.A. and DAYTON D.H. (Eds) Amsterdam, North Holland Publishing company, 1975, 127-138
- 8 - ALTURA B.M., and MAZZIA V.D.B.
Phagocytosis infection and resistance to experimental shock
Abstract. Fed. Proc., 1966, 25, 593
- 9 - ALTURA B.M., HERSHEY S.G., ALI M., THAW C.
Influence of tetracycline on phagocytosis infection, and resistance to experimental shock : relationship to microcirculation
Res. J. Reticuloendothelial Soc., 1966, 3, 447-457
- 10 - ANDERSON R.J., SCHAFER L.A., OLIN D.B., EICKHOFF T.C.
Infections risk factors in the immuno-suppressed host
Am. J. Med., 1973, 54, 453-460
- 11 - ANNER R.M., NYDEGGER U., LAMBERT P.H., MIESCHER P.A.
Intérêt et limites du test au Nitrobleu de Tétrazolium dans divers états fébriles
Sem. Hôp. Paris, 1975, 51, 1701-1705
- 12 - AUSTEN K.F.
Inborn and acquired abnormalities of the complement system in man
Johns Hopk. Med. J., 1971, 128, 57-74
- 13 - BACH J.F.
Cellules phagocytaires, immunité non spécifique
in Immunologie, Flammarion, 1976
- 14 - BAEHNER R.L.
Molecular basis for functional disorders of phagocytes
J. Pediatr., 1974, 84, 317-327

15 - BAEHNER R.L.

The growth and development of our understanding of chronic granulomatous disease

The Phagocytis cell in host resistance. Bellani J.A. and Dayton D.H (Eds), Amsterdam, North Holland Publishing company, 1975, 173-200

16 - BAEHNER R.L., JOHNSTON R.B. Jr.

Metabolic and bactericidal activity of human eosinophils
Brit. J. Haemat., 1971, 20, 277-285

17 - BAEHNER R.L., JOHNSTON R.B. Jr.

Monocyte function in children with neutropenia and chronic infections
Blood, 1972, 40, 31-41

18 - BAEHNER R.L., KARNOVSKY J.J., KARNOVSKY M.L.

Degranulation of leukocytes in chronic granulomatous disease
J. Clin. Invest., 1968, 47, 187-192

19 - BAEHNER R.L., NATHAN D.G.

Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease
New Engl. J. Med., 1968, 278, 971-976

20 - BAEHNER R.L., NEIBURGER R.G., JOHNSON D.E., MURRMANN S.M.

Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation.
New Engl. J. Med., 1973, 289, 1209-1212

21 - BAILLE Y., GALLET de SAUTERNE J.F., SICARD-DESNUELLES M.P., GAUTIER TH., MANUEL C.

Le phénomène de "coagulation intra-oxygénateur localisée" au cours des circulations extra-corporelles
Ann. Chir. Thorac. Cardio-vasc., 1974, 13, 229-233

22 - BAINTON DOROTHY F.

Sequential discharge of polymorphonuclear leukocyte granules during phagocytosis of microorganisms.

Abstracts J. Cell. Biol., 1970, 47, 11 A

23 - BAISERO M.H.

Chimiotactisme des polynucléaires humains in vitro ; étude dans l'infection aigüe et chronique de l'adulte

Schweiz. Med. Wschr., 1973, 103, 1599-1605

24 - BASTIN R., WILDE J.L., RENOU P., VILDE F., ZRIBI A.

La granulomatose chronique familiale

Ann. Med. Intern., 1970, 121, 569-583

25 - BAUGHN R.E., BONVENTRE P.F.

Phagocytosis and intracellular killing of Staphylococcus aureus by normal mouse peritoneal macrophages

Infect. Immun., 1975, 12, 346-352

26 - BAUM J.

Chemotaxis in human disease

The phagocytosis cell in host resistance. Bellani J.A. and Dayton (Eds) Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 283-293

27 - BECKER E.L.

Enzyme activation and the mechanism of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis.

The phagocytosis cell in host resistance. Bellani J.A. and DAYTON (Eds) Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 1-14

28 - BESSIS M.

Cellules du sang, normal et pathologique.

Masson Ed., Paris, 1972, Chapitres VI, VII, VIII

- 29 - BJORNSON A.B., MICHAEL J.G.
Factors in human serum promoting phagocytosis of Pseudomonas aeruginosa. I. Interaction of opsonins with the bacterium
II. Interaction of opsonins with the phagocytic cell
J. Infect. Dis., 1974, 130, S119-S126, S127-S131
- 30 - BLUM J., PILLEMER L., LEPOW I.H.
The properdin system and immunity. XIII. Assay and properties of a heat labile serum factor (factor B) in the properdin system.
Z. Immunitäts Forsch., 1959, 118, 349-357
- 31 - BOGGS D.R.
The kinetics of neutrophilic leukocytes in health and disease
Semin. Hemat., 1967, 4, 359-385
- 32 - BOGGS D.R.
La cinétique des polynucléaires au cours des infections bactériennes aiguës
Rev. Med. (Paris), 1976, 17, 2325-2334
- 33 - BOREL J.F., SORKIN E.
Differences between plasma and serum mediated chemotaxis of leukocytes
Experientia, 1969, 25, 1333-1335
- 34 - BOUVET E., VILDE J.L.
Anomalies de l'ingestion et de la chimiotaxie en pathologie humaine
Rev. Med. (Paris), 1976, 17, 2087-2094
- 35 - BOYUM A.
Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood.
Isolation of mononuclear by one centrifugation and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1g.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1968, 21, S77-S89

- 36 - BRAYTON R.G., STORES P.E., SCHWARTZ M.S., LOURIA D.B.
Effect of alcohol and various diseases on leukocyte mobilization,
phagocytosis and intracellular bacterial killing
New Engl. J. Med., 1970, 282, 123-128
- 37 - BRECQ H., RETHORE M.O., HARTMANN L.
L'œdème angioneurotonique héréditaire. Etude biochimique et gé-
nétique de cinq familles
Ann. Biol. Clin., 1971, 29, 351-360
- 38 - BRETON-GORIUS J.
Pathologie acquise et congénitale des granulations des polynuclé-
aires neutrophiles
Rev. Med. (Paris), 1976, 17, 38, 2095-2104
- 39 - BROTE L., STENDAHL O.
The function of polymorphonuclear leukocytes after surgical trauma
Acta Chir. Scand., 1975, 141, 565-570
- 40 - BRUCE D.L.
Effect of halothane anesthesia on extra vascular mobilization of
neutrophils
J. Cell. Physiol., 1966, 68, 81-88
- 41 - BRUCE D.L., WINGARD D.W.
Anesthesia and the immune response
Anesthesiology, 1971, 34, 271-282
- 42 - BRUN Y., FLEURETTE J., FALCOZ H.
Analyse de la flore microbienne isolée chez des malades de chirur-
gie cardiaque. Possibilités offertes par un système informatique.
Lyon Med., 1975, 233, 1147-1157
- 43 - BRUN Y., MIKAELOFF Ph., FLEURETTE J.
Antibiothérapie en chirurgie cardiaque sous circulation extra-
corporelle. Evaluation de son utilité en fonction de critères cli-
niques et bactériologiques
Lyon Med., 1974, 13, 17-25

- 44 - BRUNE K., SCHMID L., GLATT M., MIERDER B.
Correlation between antimicrobial activity and peroxydase contact
of leukocytes
Nature (London), 1973, 245, 209-210
- 45 - BURGE P.S., JOHNSON W.S., HAYWARD A.R.
Neutrophil pyruvate kinase deficiency with recurrent staphylococcal
infections : first reported case
British Med. J., 1976, 1, 742-745
- 46 - CARTIER P., MARCHAND J.C., GARREAU H.
La séparation des cellules sanguines
Ann. Biol. Clin., 1969, 27, 133
- 47 - CHODIRKER W.B., BOCK G.N., VAUGHAN J.H.
Isolation of human PMN leukocytes and granules observations on
early blood dilution and on heparin
J. Lab. Clin. Biol., 1968, 71, 9-19
- 48 - CHRETIEN J.H., GARAGUSI V.F.
Corticosteroid effect on phagocytosis and NBT reduction by human
polymorphonuclear neutrophils.
J. Reticuloendoth. Soc., 1972, 11, 358-367
- 49 - CHRISTIE K.E., SOLBERG C.O., LARSEN B., GROV A., TONDER O.
Influence of IgG F(ab')₂ and IgM on the phagocytic and bactericidal
activities of human neutrophil granulocytes
Acta Path. Microbiol. Scand., Sect. C, 1976, 84, 119-123
- 50 - CLINE M.J., HANIFIN J., LEHRER R.I.
Phagocytosis by human eosinophils
Blood, 1968, 32, 922-934
- 51 - COCHRANE C.G., AIKIN B.S.
Polymorphonuclear leukocytes in immunologic reactions. The destruc-
tion of vascular basement membrane "in vivo" and "in vitro"
J. Exp. Med., 1966, 124, 733-755

- 52 - COHN A.Z., HIRSCH J.G.

The influence of phagocytosis on the intracellular distribution of granule associated components of polymorphonuclear leukocytes
J. Exp. Med., 1960, 112, 1015-1022

- 53 - COHN A.Z., MORSE S.J.

Function and metabolic proprieties of polymorphonuclear leukocyte
II. The influence of a lipopolysaccharide endotoxin.
J. Exp. Med., 1960, 111, 689-704

- 54 - COIFFIER B., SOUILLET G., FROBERT Y., REVOL L., GERMAIN D.

Mise en évidence d'une activité antipolynucléaire neutrophile par inhibition de la phagocytose du staphylocoque doré dans le sérum de malades ayant reçu des concentrés leucocytaires. Résultats préliminaires.
Lyon Med., 1976, 235, 963-967

- 55 - COLTEN H.R.

Biosynthesis of complement
Advanc. Immunol., 1976, 22, 67-118

- 56 - CONSTANTOPOULOS A., NAJJAR V.A., SMITH J.W.

Tuftsia deficiency. A new syndrome with defective phagocytosis
J. Pediat., 1972, 80, 564-572

- 57 - COOPER R.M., DECHATELET L.R., McCALL C.E., LAVIA M.F., SPURR C.L., BAEHNER R.L.

Complete deficiency of leukocyte glucose-6-phosphate deshydrogenase with defective bactericidal activity
Abstract J. Clin. Invest., 1970, 49, 21 a

- 58 - COOPER A.J., IRVINE J.M., TURNBALL A.R.

Depression of immunological response due to surgery
Immunology, 1974, 27, 393

- 59 - COPELAND J.L., KARRH L.R., McCOY J., GUCKIAN J.C.
Bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes from patients
with severe bacterial infections
Texas Rep. Biol. Med., 1971, 29, 555-562
- 60 - CRAIG C.P., SUTER E.
Extracellular factors influencing staphylocidal capacity of human
polymorphonuclear leukocytes
J. Immunol., 1966, 97, 287-296
- 61 - CROWDER J.G., MARTIN R.R., WHITE A.
Release of histamine and lysosomal enzymes by human leukocytes
during phagocytosis of staphylococci
J. Lab. Clin. Med., 1969, 74, 436-444
- 62 - CULLEN B.F., HASCHKE R.H.
Local anesthetic inhibition of phagocytosis and metabolism of
human leukocytes
Anesthesiology, 1974, 40, 142-146
- 63 - DAO C., METCALF D.
La culture de moëlle hématopoïétique chez l'homme. Développement
de la lignée granulocytaire et monocyttaire "in vitro"
Rev. Med. (Paris), 1976, 17, 2313-2322
- 64 - DAVIS S.D., SCHALLER J., WEDGWOOD R.J.
Job's syndrome-recurrent "cold" staphylococcal abscesses.
Lancet, 1966, 7, 1013-1015
- 65 - DAVIS S.D., WEDGWOOD R.J.
Kinetics of the bactericidal action of normal serum on gram negative
bacteria
J. Immunol., 1965, 95, 75-79

- 66 - DAVIS W.C., DOUGLAS S.D., FUOGNBERG H.H.
A Selective neutrophil dysfunction syndrome : impaired killing of staphylococci
Ann. Int. Med., 1968, 69, 1237-1243
- 67 - DE CHATELET L.R.
Oxydative bactericidal mechanisms of polymorphonuclear Leukocytes
J. Inf. Dis., 1975, 131, 295-303
- 68 - DE CHATELET L.R., MULLIKIN D., McCALL Ch.E.
The generation of superoxide anion by various types of phagocytes
J. Inf. Dis., 1975, 131, 443-446
- 69 - DE CHATELET L.R., WANG PATSY, McCALL Ch. E.
Bactericidal mechanisms of macrophages
Microbiology, 1975, 215-218
- 70 - DOUGLAS S.D.
Analytic review : disorders of phagocyte function
Blood, 1970, 35, 851-866
- 71 - DOUGLAS S.D., DAVIS W.C., FUDENBERG H.H.
Granulocytopathies : pleomorphism of neutrophil dysfunction
Am. J. Med., 1969, 46, 901-909
- 72 - DRATH D.B., KARNOVSKY M.L.
Superoxide production by phagocytic Leukocytes
J. Exp. Med., 1975, 141, 257-262
- 73 - DRESCH C.
Durée de vie et répartition des polynucléaires. Données normales et pathologiques
Rev. Med. (Paris), 1976, 17, 2335-2344
- 74 - DRESCH C., NAJEAN Y.
Cinétique des polynucléaires neutrophiles chez l'homme
Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1970, 15, 729-739

- 75 - DUCLAUX R., GRANIER M.
La fièvre. Essai d'interprétation physicopathologique
Cahiers Med. Lyonnais., 1974, 50, 2069-2079
- 76 - EVANS W.H., KARNOVSKY M.L.
A possible mechanism for the stimulation of some metabolic functions during phagocytosis
J. Biol. Chem., 1961, 236, PC 30
- 77 - FALLON J.H., FREI E. , DAVIDSON J.D., TRIER J.S., BURK D.
Leukocyte preparations from human blood : evaluation of their morphologic and metabolic state
J. Lab. Clin. Med., 1962, 59, 779-791
- 78 - FLEURETTE J., MICHAUD P., BRUN Y., LAURAS E.
Influence des mesures prophylactiques sur la fréquence et la nature des infections post-opératoires observées de 1969 à 1971 chez des cardiaques opérés sous circulation extra-corporelle.
Rev. Epidem. Med. Soc. et Santé Pub., 1972, 20, 327-339
- 79 - FRATER R.W.M., McCONN RITA, OKA YASU, YELLIN E., NAGLER A.
Cardiovascular toxic factor in patients undergoing cardiopulmonary by pass
N.Y. St. J. Med., 1975, 75, 358-363
- 80 - FREEMAN R., KING B., HAMBLING M.H.
Infective complications of open-heart surgery and the monitoring of infections by the NBT-test
Thorax, 1973, 28, 617-621
- 81 - FREI J., AELLIG A., NESSI P.
Systèmes enzymatiques et coenzymes impliqués dans le métabolisme énergétique du leucocyte. Fonction et métabolisme du polynucléaire neutrophile
Ann. Biol. Clin., 1975, 33, 459-464

- 82 - FREI P.C., LEIMGRUBER A.
Existe-t-il une pathologie du chimiotactisme des polynucléaires
chez l'homme ?
Sem. Hop. Paris, 1975, 51, 1683-1688
- 83 - GABRITCHEVSKY G.
Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes
Ann. Inst. Pasteur, 1890, 4, 346-362
- 84 - GALLIN J.I.
Abnormal chemotaxis : cellular and humoral components. The phago-
cytic cell in host resistance. Bellani J.A. and Dayton D.H. (Eds)
Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 227-248
- 85 - GEMSA D., DAVIS S.D., WEDGWOOD R.J.
Lysozyme and serum bactericidal action
Nature (London), 1966, 210, 950-951
- 86 - GIGLI I., NELSON R.A. Jr.
Complement dependant immune phagocytosis. I. Requirements for
C¹, C¹4, C¹2, C¹3,
Exp. Cell. Res., 1968, 51, 45-67
- 87 - GIRARD J.P., CUEVAS M.
Effet de la chirurgie et de l'anesthésie sur la fonction immunitaire
Med. et Hyg., 1975, 33, 1119-1120
- 88 - GIRARD J.P., DE WURSTGEMBERGER B.
Propriétés biologiques et fonctions des éosinophiles
Med. et Hyg., 1977, 35, 2537-2542
- 89 - GLYNN A.A., MILNE C.M.
A kinetic study of the bacteriolytic and bactericidal action of
human serum
Immunology, 1967, 12, 639-653

- 90 - GOLDSTEIN I.M., ROOS D., KAPLAN H.B., WEISSMANN G.
Complement and immunoglobulins stimulate superoxide production
by human leukocytes independently of phagocytosis
J. Clin. Invest., 1975, 56, 1155-1163
- 91 - GOLLUB S., HIROSE T., EVERETT H.
A comparison of blood trauma by various extra-corporeal oxygenators
Ann. Thorac. Surg., 1967, 3, 346
- 92 - GOODMAN J.S., SCHAFFNER W., COLLINS H.A., BATTERSBY E.J., KOEING M.
Infection after cardiovascular surgery clinical study including
examination of antimicrobial prophylaxis
New Engl. J. Med., 1968, 278, 117-123
- 93 - GÖTZE O., MÜLLER-EBERNARD H.J.
The C3 activator system : an alternate pathway of complement ac-
tivation
J. Exp. Med., 1971, 134, 590-608
- 94 - GUERRY D. IV, DALE D.C., OMINE M., PERRY S., WOLFF S.M.
Periodic hematopoiesis in human cyclic neutropenia
J. Clin. Invest., 1973, 52, 3220-3230
- 95 - HAIRSTON P., MANOS J.P., GRABER C.D., LEE W.H.
Depression of immunologic surveillance by pump oxygenation per-
fusion
J. Surg. Res., 1969, 10, 587-593
- 96 - HAKIM J.
Anomalies fonctionnelles acquises des polynucléaires du sang humain
Sem. Hop. Paris, 1975, 51, 1713-1718
- 97 - HAKIM J., BOIVIN P., BOUCHEROT J., TROUBE H.
Etude de quelques activités enzymatiques granulocytaires chez
l'adulte sain
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1973, 13, 153-162

- 98 - HAKIM J., CRAMER E.
Equipement enzymatique et métabolisme du polynucléaire neutrophile pendant la phagocytose
Rev. Med. (Paris), 1976, 17, 2077-2086
- 99 - HAKIM J., GRANGE M.J., BOUCHEROT J., BOIVIN P.
Technique nouvelle d'isolement des granulocytes du sang humain
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1971, 11, 799-806
- 100 - HALLGREN R., STALNHEIM G.
Quantification of phagocytosis by human neutrophils. The use of radio labeled staphylococcal protein A - IgG complexes
Immunology, 1976, 30, 755-762
- 101 - HECZKO P.B., GROV A., OEDING P.
Uptake of staphylococcal protein A by peritoneal macrophages in vitro
Acta Path. Microbiol. Scand. Section B, 1974, 82, 283-286
- 102 - HELLER J.H.
Cortisone and phagocytosis
Endocrinology, 1955, 56, 80-85
- 103 - HENSON P.M.
The immunologic release of constituents from neutrophil leukocytes
I. The role of antibody and complement on non phagocytosable surfaces of phagocytosable particles
II. Mechanisms of release during phagocytosis and adherence to non phagocytosable surfaces
J. Immunol., 1971, 107, 1535-1546 ; 1547-1557
- 104 - HENSON P.M.
The adherence of leukocytes and platelets induced by fixed IgG antibody and complement
Immunology, 1969, 16, 107-121

- 105 - HILL H.R., OCHS H.D., QUIE P.G., CLARK R.A., PABST H.F.,
KLEBANOFF S.J., WEDGWOOD R.J.
Defect in neutrophil granulocytes chemotaxis in Job's syndrome
of recurrent "cold" staphylococcal abscesses.
Lancet, 1974, 2, 617-619
- 106 - HILL H.R., QUIE P.G.
Defective neutrophil chemotaxis associated with hyper IgE.
The phagocytic cell in host resistance. Bellani J.A. and Dayton DH
(Eds) Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 249-266
- 107 - HOHN D.C., LEHRER R.I.
Mechanism of the heparin effect on the nitroblue tetrazolium slide
test
Infect. Immun., 1974, 10, 772-775
- 108 - HOLLARD D., BERTHIER R., DOUADY F.
La granulopoïèse et sa régulation
Sem. Hop. Paris, 1975, 51, 643-651
- 109 - HOLMES B., QUIE P.G., WINDHORST D.B., POLLARA B., GOOD R.A.
Protection of phagocytized bacteria from the killing action of
antibiotics
Nature (London), 1966, 210, 1131-1132
- 110 - HOLMES B., PAGE A.R., GOOD R.A.
Studies of metabolic activity of leukocytes from patients with
genetic abnormality of phagocytic function
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1422-1432
- 111 - HUMPHREYS D.W., WHEAT L.J., WHITE A.
Staphylococcal heat labile opsonins
J. Lab. Clin. Med., 1974, 84, 122-128
- 112 - HUMPHREY L.J., AMERSON J.R., FREDERIKSON E.R.
Preliminary observations on the effect of halothane and oxygen
anesthesia on the immunological response in man
Anesth. Analg. Curr. Res., 1970, 49, 809

- 113 - HUYNH M.H., COLIN J., CHARLAS J., CRUMIERE C.
La leucocytose et la polynucléose des nouveaux-nés non infectés
de petit poids de naissance
Ann. Pediat., 1976, 5, 347-350
- 114 - Ig. CORDELIER-DOMBES
Immunologie Médicale par les professeurs enseignant
L'Immunologie, Tome 1, chapitres 5, 9, 10, Crovan et Roques (Eds)
Lille, 1975
- 115 - JEMELIN M., FREI J.
Métabolisme énergétique du leucocyte
Ann. Biol. Clin., 1971, 29, 109-111
- 116 - JENSEN M.S., BAINTON D.F.
Temporal changes in pH within the phagocytic vacuole of the polymorphonuclear neutrophilic leukocyte
~~J. Cell. Biol.~~ J. Cell. Biol., 1973, 56, 379-388
- 117 - JOHNSON W., STOKES P.E., KAYE D.
The effect of intravenous ethanol on the bactericidal activity
of human serum
Yale J. Biol. Med., 1969, 42, 71-85
- 118 - JOHNSTON R.B. Jr., KLEMPERER M.R., ALPER C.A., ROSEN F.S.
The enhancement of bactericidal phagocytosis by serum. The role
of complement components and two cofactors
J. Exper. Med., 1969, 129, 1275-1290
- 119 - JUBERT A.V., LEE E.I., HERSH E.M., McBRIDE C.M.
Effect of surgery anesthesia and intra-operative blood loss on
immunocompetence
J. Surg. Res., 1973, 15, 399-403

- 120 - KAPLAN E.L., LAXDAL T., QUIE P.G.
Studies of polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic
granulomatous disease of childhood : bactericidal capacity for
streptococci.
Pediatrics, 1968, 41, 591
- 121 - KAPLAN E.L., CASTANEDA A.R., AYOUB E.M., QUIE P.G.
Effects of cardiopulmonary by-pass on the phagocytic and bacteri-
cidal capacities of polymorphonuclear leukocytes
Circulation, 1968, 37, S 158
- 122 - KARNOVSKY M.L.
Biochemical aspects of the function of polymorphonuclear leuko-
cytes.
The phagocytic cell in host resistance. Bellani J.A. and Dayton DH
(Eds) Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 25-43
- 123 - KARNOVSKY M.L., SHAFER A.W., CAGNAN R.H., GRAHAM R.C., KARNOVSKY M.
GLASS E.A., SAITO K.
Membrane function and metabolism in phagocytic cells
Trans. N.Y. Acad. Sci., 1966, 1128, 778-787
- 124 - KARNOVSKY M.L., WALLACH D.F.H.
The metabolic basis of phagocytosis. III. Incorporation of inor-
ganic phosphate into various classes of phosphatide during phago-
cytosis
J. Biol. Chem., 1961, 236, 1895-1901
- 125 - KELLER H.U., HESS M.W., COTTIER H.
Chimiotaxie du polynucléaire neutrophile
Rev. Med. (Paris), 1976, 17, 2059-2068
- 126 - KERNBAUM S.
Pouvoir candidacide des polynucléaires neutrophiles humains et
chimiothérapie antimicrobienne
Path. Biol., 1974, 22, 789-794

- 127 - KERNBAUM S., VILDE J.L.
Etude du pouvoir candidacide des polynucléaires neutrophiles humains.
Path. Biol., 1974, 22, 61-66
- 128 - KEUSCH G.T., DOUGLAS S.D., UGURBIL K.
Intracellular bactericidal activity of leukocytes in whole blood for the diagnosis of chronic granulomatous disease of childhood.
J. Infect. Dis., 1975, 131, 584-587
- 129 - KLEBANOFF S.J.
Antimicrobial systems of the polymorphonuclear leukocyte.
The phagocytic cell in host resistance. Bellani J.A. and Dayton DH (Eds), Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 45-49
- 130 - KLEBANOFF S.J.
Intraleukocytic microbicidal defects
Ann. Rev. Med., 1971, 22, 39-62
- 131 - KLEBANOFF S.J., HAMON C.B.
Role of myeloperoxidase mediated antimicrobial systems in intact leukocytes
J. Reticuloendoth. Soc., 1972, 12, 170-196
- 132 - KOCH C.
Neutrophil granulocyte function in vitro. Evaluation of a fluid phase leukocyte bacteria reaction system
Acta Path. Microbiol. Scand. Section B, 1974, 82, 127-135
- 133 - KUSSEROW B.K., LARROW R.
Studies of leukocyte responses to prolonged blood pumping. Effects upon phagocytic capability and total white cell count
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 1968, 14, 261

- 134 - KUSSEROW B.K., LARROW R., NICHOLS J.
Metabolic and morphological alterations in leukocytes following prolonged blood pumping
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 1969, 15, 40-44
- 135 - KYLE R.A.
Diagnosis of monoclonal gammopathies
Manual of Clinical Immunology, Rose N.R. and Friedman H. (Eds)
American Society for Microbiology, Washington, DC, 1976, p. 734
- 136 - LACHMANN P.
Genetics of the complement system
J. Med. Genet., 1975, 12, 372-377
- 137 - LEFFELL M.S., SPITZNAGEL J.K.
Rate of human lactoferrin and myeloperoxidase in phagocytizing human neutrophils : effects of immunoglobulin G sub-classes and immune complexes coated on latex beads.
Infect. Immun., 1975, 12, 813-820
- 138 - LEFFELL M.S., SPITZNAGEL J.K.
Intracellular and extracellular degranulation of human polymorphonuclear azurophil and specific granules induced by immune complexes
Infect. Immun., 1974, 10, 1241-1249
- 139 - LEHRER R.
Effects of colchicine and chloramphenicol on the oxidative metabolism and phagocytic activity of human neutrophils
J. Infect. Dis., 1973, 127, 40-48
- 140 - LEHRER R.I.
The role of phagocyte function in resistance to infection
Calif. Med., 1971a, 114, 17-25

- 141 - LEIMGRUBER A., FREI P.C.
Anomalies de la fonction des polynucléaires en pathologie humaine
Med. & Hyg., 1974, 32, 1956-1957
- 142 - LI I.W., MUDD S., KAPRAL F.A.
Dissociation of phagocytosis and intracellular killing of
Staphylococcus aureus by human blood leukocytes
J. Immunol., 1963, 90, 804-809
- 143 - LUNDSTRÖM M., OLSSON P., UNGER P., EKGSTRÖM S.
Effect of extra corporeal circulation on hematopoïesis and
phagocytosis
J. Cardiovasc. Surg. (Torino), 1963, 4, 664-668
- 144 - McCALL Ch. E., DECHATELET L.R., COOPER M.R., ASHBURN P.
The effect of ascorbic acid on bactericidal mechanisms of neutro-
phils.
J. Infect. Dis., 1971, 124, 194-198
- 145 - McCracken G.H., EICHENWALD H.F.
Leukocyte function and the development of opsonic and complement
activity in the neonate.
Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, 120
- 146 - McCULLOUGH J., BENSON S.J., YUNIS E.J., QUIE P.G.
Effect of blood bank storage on leukocytes function
Lancet, 1969, 2, 1333-1337
- 147 - McEuen D.D., BLAIR P., DELBENE V.E., EURENIUS K.
Correlation between pseudomonas burn wound infection and granu-
locyte antibacterial activity
Infect. Immun., 1976, 13, 1360-1362

148 - MALGRAS J.

La réaction inflammatoire. Aspects immunologiques. Role des macrophages. La phagocytose

Bull. Soc. Pharm. Strasbourg, 1974, 17, 29-37

149 - MANDELL G.L.

Interaction of intraleukocytic bacteria and antibiotics

J. Clin. Invest., 1973, 52, 1673, 1679

150 - MANDELL G.L.

Bactericidal activity of aerobic and anaerobic polymorphonuclear neutrophils

Infect. Immun., 1974, 9, 337-341

151 - MANDELL G.L.

Effect of temperature on phagocytosis by human polymorphonuclear neutrophils

Infect. Immun., 1975, 12, 221-223

152 - MANDELL G.L., RUBIN W., HOOK E.W.

The effect of an NADH oxidase inhibitor (hydrocortisone) on polymorphonuclear leukocyte bactericidal activity

J. Clin. Invest., 1970, 49, 1381-1388

153 - MARCHAND J.C., GARREAU H.

Séparation des polynucléaires du sang humain : technique et tests de viabilité

Ann. Biol. Clin., 1971, 29, 243-249

154 - MERGENHAGEN S.E., SNYDERNAM R., PHILLIPS J.K.

Activation of complement by endotoxin

J. Infect. Dis., 1973, 128S, S86-S90

155 - MESSNER R.P., LAXDAL T., QUIE P.G., WILLIAMS R.C. Jr.

Serum opsonin, bacteria and polymorphonuclear leukocyte interactions in subacute bacterial endocarditis. Anti globulin factors and their interaction with specific opsonins

J. Clin. Invest., 1968, 47, 1109-1120

- 156 - MESSNER R.P., REED W.P., PALMER D.L.
A transient defect in leukocytic bactericidal capacity
Clin. Immunol., 1973, 1, 523-532
- 157 - METCHNIKOFF E.
Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes
Ann. Inst. Pasteur, 1887, 1, 321-336
- 158 - MICHELL R.H., PANCAKE S.J., NOSEWORTHY J.
Measurment of rates of phagocytosis : the use of cellular mono-
layers
J. Cell. Biol., 1969, 40, 216-224
- 159 - MICKENBERG I.D., ROOT R.K., WOLFF S.M.
Bactericidal and metabolic properties of human eosinophils
Blood, 1972, 39
- 160 - MIGNOTTE H.
Les facteurs de l'hémorragie post-opératoire après circulation
extra-corporelle chez l'adulte : analyse informatique d'une
série de 547 opérés -
Thèse Med., Lyon, 1975
- 161 - MIKAELOFF Ph., BRUN Y., DONNE R., SERIN D., FLEURETTE J.
La chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle diminue-t-
elle les défenses immunitaires ?
Nouv. Presse Med., 1974, 34, 2183
- 162 - MIKAELOFF Ph.
La chirurgie cardiaque, son évolution, son histoire. Notions de
base en chirurgie cardiaque moderne
Cahiers Med., 1975, 1, 259-265 ; 504-508

- 163 - MIKAELOFF Ph., MIGNOTTE H., BELLEVILLE J.
Variations de l'agrégabilité plaquettaire après circulation
extra-corporelle chez l'adulte
J. Med. Lyon, 1975, 56, 479-490
- 164 - MILLER D.S., BECK S.
Polymorphonuclear Leukocyte phagocytosis : quantitation by a
rapid radioactive method
J. Lab. Clin. Med., 1975, 86, 334-340
- 165 - MILLER M.E., OSKI F.A., HARRIS M.B.
Lazy leukocyte syndrome. A new disorder of neutrophil function
Lancet, 1971, 1, 665-669
- 166 - MIRZOEV M., MOUILEANU D.
Action bactéricide des extraits leucocytaires
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1970, 29, 737-740
- 167 - MOLINA CL., WAHL D.
Les carences héréditaires en complément
Med. et Hyg., 1977, 35, 2555-2556
- 168 - MORLEY A.A.
Neutrophil cycle in healthy individuals
Lancet, 1966, 2, 1220
- 169 - MOWAT A.G., BAUM J.
Polymorphonuclear Leukocytes chemotaxis in patients with bacte-
rial infections
Brit. Med. J., 1971, 3, 617-619
- 170 - MÜLLER-EBERHARD H.J.
Complement and phagocytosis
The Phagocytic cell in host resistance. Bellanti J.A. and Dayton DH
(Eds) Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 87-89

- 171 - MÜLLER-EBERHARD H.J.
Chemistry and reaction mechanisms of the complement system
Advances Immun., 1968, 8, 1-80
- 172 - NAJEAN Y.
Conceptions actuelles sur la cellule souche hématopoïétique
Rev. Prat., (Paris), 1971, 21, 4405-4414
- 173 - NEUTROPHIL PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY
Humbert J.R., Miescher P.A., Jaffé E.R. (Eds) Grune et Statton
New York 1975
- 174 - NETA R., SALVIN S.B.
Cellular immunity in vitro : migration inhibition and phagocytosis
Infect. Immun., 1971, 697-702
- 175 - ODEBERG H., OLOFSSON T., OLSSON I.
Mycloperoxidase mediated extracellular iodination during phagocytosis in granulocytes
Scand. J. Haematol., 1974, 12, 155-160
- 176 - ODEBERG H., OLSSON I.
Mechanisms for the microbicidal activity of cationic proteins of human granulocytes
Infect. Immun., 1976, 14, 1269-1275
- 177 - ODEBERG H., OLSSON I.
Microbicidal mechanisms of human granulocytes synergistic effects of granulocyte elastase and mycloperoxidase or chymotrypsin-like cationic protein
Infect. Immun., 1976, 14, 1276-1283
- 178 - PARBROOK G.D.
Leucopenic effect of prolonged nitrous oxide treatment
Brit. J. Anaesth., 1967, 39, 119

- 179 - PARK S.K., WALLAA M.A., BRODY J.J., BLAKEMORE W.S.
Immunosuppressive effect of surgery
Lancet, 1971, 1, 53-55
- 180 - PARKER D.J., CANTRELL J.W., KARP R.B., STROUD R.M., DIGERNESS S.B.
Changes in serum complement and immunoglobulins following cardio-
pulmonary by pass.
Surgery, 1972, 71, 824-827
- 181 - PELLETIER M., DELAUNAY A.
Modifications par les histones (P11) du pouvoir bactéricide des
polynucléaires et des macrophages
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 123, 85
- 182 - PELTIER A.
Le système complémentaire
Path. Biol., 1972, 20, 1013-1039
- 183 - PELTIER A.P.
L'opsonisation
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1974, 2, 247-257
- 184 - PETERSON P.K., VERHOEF J., SABATH L.D., QUIE P.G.
Extracellular and bacterial factors influencing staphylococcal
phagocytosis and killing by human polymorphonuclear leukocytes
Infect. Immun., 1976, 14, 496-501
- 185 - PETERSON P.K., VERHOEF J., SABATH L.D., QUIE P.G.
Effect of protein A on staphylococcal opsonization
Infect. Immun., 1977, 15, 760-764
- 186 - PILLEMER L.
The nature of the properdin system and its interactions with
polysaccharide complexes
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1956, 66, 233-243

187 - PILLOT J.

I. Les processus cellulaires de défense contre les agents infectieux

II. Les facteurs humoraux de défense contre les agents infectieux
Rev. Med. (Paris), 1976, 17, 1657-1665 ; 1941-1950

188 - PINCHS S.H., KLEBANOFF S.J.

Quantitative leukocyte iodination

New Engl. J. Med., 1971, 284, 744-750

189 - PRETTY H.M., FUDENBERG H.H., PERKINS H.A., GERBOBE F.

Anti globulin antibodies after open heart surgery

Blood, 1968, 32, 205-216

190 - PRUITT K.M., STROUD R.M., SCOTT J.W.

Blood damage in the heart lung machine

Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) , 1971, 135, 714

191 - QUIE P.G.

Infections due to neutrophil malfunction

Medicine, 1973, 32, 411-417

192 - QUIE P.G., HILL H.R., DAVIS A.T.

Defective phagocytosis of staphylococci

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1974, 236, 233-242

193 - QUIE P.G., KAPLAN E.L., PAGE A.R., GRUSKAY F.L., MALAWISTA S.E.

Defective polymorphonuclear leukocyte function and chronic granulomatous disease in two female children

New Engl. J. Med., 1968, 278, 976-980

194 - QUIE P.G., MESSNER R.P., WILLIAMS R.C. Jr.

Phagocytosis in subacute bacterial endocarditis localization of the primary opsonic site to Fc fragment

J. Exp. Med., 1968, 128, 553-570

- 195 - RATZAN K.R., GIRONDO C., AMADO C., LAUREDO I., HOROWITZ G.
Effect of sodium upon the function of normal human polymorphonuclear leukocytes
J. infect. Dis., 1975, 131S, S73-S80
- 196 - REED C.C., RAMAGNOLI A., TAYLOR D.E., CLARK D.K.
Particulate matter in bubble oxygenators
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1974, 68, 971-974
- 197 - REGAMEY A.
Chimiotactisme des polynucléaires in vitro . I. Etude de la méthode chez l'adulte normal
Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1973, 124C, 493
- 198 - RENSCHAW H.W., DAVIS W.C., FUDENBERG H.H., PADGETT G.A.
Leukocyte dysfunction in the bovine homologue of the chediak-higashi syndrome of humans
Infect. Immun., 1974, 10, 928-937
- 199 - REPLOGE R.L., GAZZANIGA A.B., GRASS R.E.
Use of corticosteroids during cardiopulmonary by pass : possible lysosome stabilization
Circulation, 1966, 51, S86-S92
- 200 - RITTS R.E., MILLER R.D., LEDUC P.V., OFFORD K.P.
Phagocytosis and cutaneous delayed hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease
Chest., 1976, 69, 474-478
- 201 - ROANTREE R.J., RANTZ L.A.
A study of the relationship of the normal bactericidal activity of human serum to bacterial infection
J. Clin. Invest., 1960, 39, 72-81

202 - ROBINEAUX R., BONA C.

Phagocytose et Pinocytose , chapitre II p. 155-207
in P. BORDET - Immunologie, Flammarion Sciences Paris

203 - ROOT R.K.

Comparison of other defects of granulocyte oxidative killing
mechanisms with chronic granulomatous disease
The phagocytic cell in host resistance. Bellanti J.A. & Dayton DH
(Eds) Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 201-219

204 - ROSES D.F., ROSE M.R., RAPAPORT F.T.

Febriile responses associated with cardiac surgery
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1974, 67, 251-257

205 - ROWLANDS D.T. Jr., DANIELE R.P.

Les récepteurs membranaires dans la réponse immunitaire
Cahiers Méd. (Lyon), 1976, 2, 569-576

206 - RUBINSTEIN A., PELET B.

False negative NBT test due to transient malfunction of neutrophil
Lancet, 1973, 1, 382

207 - RUDDY S., GIGLI R.S., AUSTEIN K.F.

The complement system of man : four parts
New Engl. J. Med., 1972, 287, 489-495 ; 545-549 ; 592-596 ;
642-646

208 - RUSSEL R.J., WILKINSON P.C., "the late" McINROY R.J., McKAY S.,
McCARTNEY A.C., ARBUTHNOTT J.P.

Effects of staphylococcal products on locomotion and chemotaxis of
human blood neutrophils and monocytes
J. Med. Microbiol., 1975, 8, 433, 449

- 209 - SALLAM I.A., McKEY W.A., BAIN W.H.
Prophylactic antibiotics in intensive therapy : experience in a
cardiac surgical unit
Brit. J. Surg., 1970, 57, 722
- 210 - SANCHEZ A., REESER J.L., LAW H.S., YAHIKU P.Y., WILLARD R.E.
McMILLIAN P.J., CHO S.Y., MAGIE A.R., REGISTER V.D.
Role of sugars in human neutrophilic phagocytosis
Amer. J. Clin. Nutr., 1973, 26, 1180-1184
- 211 - SCHMID L., BRUNE K.
Assessment of phagocytic and antimicrobial activity of human
granulocytes
Infect. Immun., 1974, 10, 1120-1126
- 212 - SCOVILL W.A., SABA T.M.
Humoral recognition deficiency in the etiology of reticuloendo-
thelial depression induced by surgery
Ann. Surg., 1973, 178, 59-64
- 213 - SCRIBNER D.J., FAHRNEY D.
Neutrophil receptors for IgG and complement. Their roles in
attachment and ingestion phases of phagocytosis
J. Immunol., 1976, 116, 892-897
- 214 - SEGAL A.W., LEVI A.J.
The mechanism of the entry of dye into neutrophils in the Nitro-
blue tetrazolium (NBT) test
Clin. Sci. Mol. Med., 1973, 45, 817-826
- 215 - SEGER R., WILDFENER A., BUCHINGER G., ROMEU W., CATTY D., DYBAS L.
HAFERKAMP O., STRODER J.
Defects in granulocyte function in various chromosome abnormalities
(Down's - Edwards' - cri du chat syndrome)
Klin. Wschr., 1976, 4, 177-183

- 216 - SELVARAJ R.J., PAUL B.B., STRAUSS R.R., JACOBS A.A., SBARRA A.J.
Oxidative peptide cleavage and decarboxylation by the $\text{MPO-H}_2\text{O}_2\text{-Cl}^-$ antimicrobial system
Infect. Immun., 1974, 9, 255-260
- 217 - SENECA H., PEER P.
Effect of antibacterials, antibiotics, enzymes and steroids on phagocytosis
J. Amer. Geriatr. Soc., 1966, 14, 187
- 218 - SILVA J., HOEKSEMA H., FEKETTY F.R.
Transient defects in phagocytic functions during cardiopulmonary by pass
J. Thor. Cardiovasc. Surg., 1974, 2, 175-183
- 219 - SMITH M.R., WOOD W.B. Jr.
Heat labile opsonins to pneumococcus. I. Participation of complement.
J. Exp. Med., 1969, 130, 1209-1227
- 220 - SOBONYA R.E., KLEINERMAN J., PRIMIANO F., CHESTE R.E.D.
Pulmonary changes in cardiopulmonary by pass : short term effects on granular pneumocytes
Chest, 1972, 61, 154-158
- 221 - SOLBERG C.O.
Protection of phagocytized bacteria against antibiotics. A new method for the evaluation of neutrophil granulocyte functions.
Acta Med. Scand., 1972, 191, 383
- 222 - SOLBERG C.O., CHRISTIE K.E., LARSEN B., TONDER O.
Influence of antibodies and thermolabile serum factors on the bactericidal activity of human neutrophil granulocytes
Acta Path. Microbiol. Scand., Section C, 1976, 84, 112-118

- 223 - SOLBERG C.O., HELLMUM K.B.
Neutrophil granulocyte function in bactericidal infections
Lancet, 1972, 2, 727
- 224 - SOUILLET G., GERMAIN D., CARRAZ M., VEYSSEYRE C., FROBERT Y.
Etude de l'activité phagocytaire et bactéricide des polynucléaires de malades atteints de leucémie aigüe lymphoblastique en rémission
Ann. Inst. Pasteur Lyon, 1973, 6, 87-121
- 225 - SOUILLET G., GERMAIN D., CARRAZ M., VEYSSEYRE C., FROBERT Y.
Phagocytose et bactéricidie normale du polynucléaire neutrophile
Sem. Hop. Paris, 1975, 51, 1689-1700
- 226 - SPITZNAGEL J.K.
Advances in the study of cytoplasmic granules of human neutrophilic polymorphonuclear leukocytes
The phagocytic cell in host resistance. Bellanti J.A. & Dayton DH (Eds) Amsterdam, North Holland publishing company, 1975, 77-85
- 227 - SPITZNAGEL J.K.
Mechanisms of killing by polymorphonuclear leukocytes
Microbiology, Schleninger D. Editor
American Society for Microbiology, Washington, 1975, 209-214
- 228 - STANKOVA L., GERHARDT N.B., NAGEL L., BIGLEY R.H.
Ascorbate and phagocyte function
Infect. Immun., 1975, 12, 252-256
- 229 - STINSON E.B., BIEBER C.P., GRIEPP R.B., CLARK D.A., SHUMWAY N.E., REMINGTON J.S.
Infectious complications after cardiac transplantation in man
Ann. Intern. Med., 1971, 75, 22-36

- 230 - STOSSEL T.P.
Evaluation of opsonic and leukocyte function with a spectrophotometric test in patients with infection and with phagocytic disorders
Blood, 1973, 42, 121-130
- 231 - STOSSEL T.P.
Phagocytosis, three parts
New Engl. J. Med., 1974, 290, 717-723 ; 774-780 ; 833 -839
- 232 - STOSSEL T.P., POLLARD T.D.
Myosin in polymorphonuclear leukocytes
J. Biol. Med., 1973, 248, 8288-8294
- 233 - STOSSEL T.P., ROOT R.K., VAUGHAN M.
Phagocytosis in chronic granulomatous disease and the chediak-higashi syndrome
New Engl. J. Med., 1972, 286, 120-123
- 234 - SUBRAMAMIAN V., LANDE A.J., GANS H., LOWMAN J.T.
Depression of host defense mechanism following extra-corporeal circulation
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 1969, 15, 165-169
- 235 - TERRITO M.C., GOLDE D.W., CLINE M.J.
Macrophage activation and function. Chapter 16.
Manual of Clinical Immunology, Rose N.R. and Friedman H. (Eds)
American Society for Microbiology, Washington, 1976, 142-147
- 236 - TOURAINE J.L., REVILLARD J.P.
Application des tests cutanés d'hypersensibilité retardée à l'étude des déficits de l'immunité cellulaire
Lyon Med., 1970, 223, 67-68

- 237 - TULLIS J.L.
Preservation of leukocytes
Blood, 1953, 8, 563-575
- 238 - VANFURTH R., JONES T.C.
Effect of glucocorticosteroides on phagosome lysosome interaction
Infect. Immun., 1975, 12, 888-890
- 239 - VAN OSS C.J., GILLMAN C.F., NEUMANN A.W.
Phagocytic engulfment and cell adhesiveness as cellular surface phenomena
New York H.D., Isenberg (Eds), 1975, p. 159
- 240 - VILDE J.L.
Déficits fonctionnels congénitaux des polynucléaires neutrophiles
Sem. Hop. Paris, 1975, 51, 1707-1711
- 241 - VILDE J.L.
Le déficit phagocytaire de la granulomatose chronique familiale.
Etude du pouvoir bactéricide des leucocytes chez 8 malades.
Ann. Inst. Pasteur (Paris), 1971, 120, 382-398
- 242 - VILDE J.L., COQUIN Y.
Les déficits de la destruction intra-cellulaire des microorganismes par les polynucléaires
Rev. Med. Paris, 1976, 17, 2105-2110
- 243 - VILDE J.L.
Pathologie congénitale du polynucléaire neutrophile
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1974, 14, 274-284
- 244 - VILDE F., VILDE J.L., BASSET F., NEZELOFF C.
La maladie granulomateuse chronique. Etude de la phagocytose des polynucléaires.
Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., 1969, 15, 948-958

- 245 - WALDMAN R.H., GANGULY R.
Local immunity and bacterial infections.
Microbiology, Schlessinger D. Editor.
American Society for Microbiology, Washington, 1975, 147-153
- 246 - WHEAT L.J., HUMPHREYS D.W., WHITE A.
Opsonization of staphylococci by normal human sera ; the role of
antibody and heat labile factors
J. Lab. Clin. Med., 1974, 83, 73-78
- 247 - WILKINSON P.C.
Les mécanismes de la migration leucocytaire. Revue générale et
description de trois cas associant un trouble de la migration
leucocytaire et une anomalie fonctionnelle d'autres cellules
d'origine médullaire.
Rev. Med. Paris, 1977, 28, 279-284
- 248 - WILLIAMS R.C., QUIE P.G.
Opsonic activity of agammaglobulinemic human sera
J. Immunol., 1971, 106, 51
- 249 - WINKELSTEIN J.A.
Opsonins, their function, identity, and clinical significance
J. Pediatrics, 1973, 82, 747-753
- 250 - WINKELSTEIN J.A., DRACHMAN R.H.
Phagocytosis. The normal process and its clinically significant
abnormalities
Pediat. Clin. N. Amer., 1974, 21, 551-569
- 251 - WOLFF S.M., DALE D.C., CLARK R.A., ROUT R.K., KIMBALL H.R.
The chediak higashi syndrome : studies of host defenses
Ann. Intern. Med., 1972, 76, 293-306

- 252 - WRIGHT A.E., DOUGLAS S.R.
An experimental investigation of the role of blood fluid in connection with phagocytosis
Proc. Roy. Soc. London, Séries B, 1903, 72, 357-370
- 253 - WRIGHT W.C.Jr., ANK B.J., HERBERT J., STIEHM E.R.
Decreased bactericidal activity of leukocytes of stressed-new borns infants
Pediatrics, 1975, 56, 579, 584
- 254 - YOUNG L.S., AMSTRONG D.
Human immunity to *Pseudomonas aeruginosa*. I. "in vitro" interaction of bacteria, polymorphonuclear leukocytes and serum factors. II. Relationship between heat-stable opsonins and type specific lipopolysaccharides
J. Infect. Dis., 1972, 126, 257-276 ; 277-287
- 255 - ZALMANN M.V., FRASINEL N., NEAGOE N.
Phagocytose des staphylocoques pathogènes sous l'action des antibiotiques
Arch. Roumaines Path. Exptt. Microbiol., 1963, 22, 919-928
- 256 - ZITTOUN R., BERCHE P.A.
L'adhésivité au verre et le pouvoir phagocytaire des polynucléaires neutrophiles dans les syndromes myéloprolifératifs et les anémies réfractaires.
Path. Biol., 1973, 21, 271

TABLE DES MATIERES

$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

INTRODUCTION..... 1

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I : LES MOYENS DE DEFENSE CONTRE L'INFECTION. 2

A - INTRODUCTION..... 2

B - FACTEURS IMPLIQUES DANS LES DEFENSES CELLULAIRES. 4

I - La barrière cutanéomuqueuse..... 5

1 - Rôle mécanique..... 5

a - la peau normale..... 5

b - les muqueuses.....	5
------------------------	---

2 - Rôle chimique..... 6

a - surface de la peau..... 6

b - Le revêtement muqueux..... 6

- lysozyme

- l'acide neuraminiqueII - Facteurs de résistance propres aux tissus.... 7

1 - Potentiel d'oxydo-réduction..... 7

2 - Substances tissulaires antibactériennes
et virales..... 8

3 - L'inflammation..... 8

```
a - vasodilatation..... 8
```

b - exsudation..... 8

c - activité glucolytique..... 8

d - l'hyperthermie..... 8

CHAPITRE II : LES CELLULES PHAGOCYTAIRES ET LA PHAGOCYTOSE	11
A - LES CELLULES PHAGOCYTAIRES.....	11
I - Propriétés biologiques et fonctions des polynu- cléaires neutrophiles.....	12
1 - Développement de la lignée granulocytaire et monocytaire.....	12
a - Secteur central médullaire.....	14
- système des cellules-souche	
- compartiment prolifératif, matura- tion cellulaire	
b - Secteur périphérique sanguin.....	17
- un secteur circulant	
- un secteur marginal	
2 - Etude du polynucléaire neutrophile normal....	18
a - morphologie.....	18
- noyau	
- cytoplasme	
b - Les granulations dans la phagocytose.....	18
c - Etudes dynamiques.....	20
- les mouvements pseudopodiques	
- étapes de maturation de la série neutrophile	
3 - Propriétés biologiques.....	21
a - l'adhésivité.....	21
b - la diapédèse.....	21
c - la cinétique des neutrophiles.....	21
- chez le sujet normal	
- la cinétique des neutrophiles dans un exsudat inflammatoire	
- mécanismes modifiant le nombre des polynucléaires (neutrophiles).	
d - l'endocytose.....	24
II - Propriétés biologiques et fonctions des eosino- philes.....	25
1 - Structure et biochimie des eosinophiles.....	25
2 - Cinétique des eosinophiles.....	26

3 - Chimiotactisme des éosinophiles.....	26
4 - Fonctions des éosinophiles.....	27
III - Rôle des basophiles et des mastocytes.....	29
1 - Les basophiles.....	29
a - granulations.....	29
b - fonctions.....	29
2 - Le mastocyte.....	30
B - LA PHAGOCYTOSE.....	31
I - Le chimiotactisme.....	31
1 - Généralités.....	31
a - définition.....	31
b - Importance.....	31
c - Les cellules mobiles.....	32
2 - Les mécanismes de la migration leucocytaire.....	32
a - Moyens d'étude.....	32
b - Mobilisation.....	32
c - Nécotactisme.....	35
3 - Facteurs de régulation du chimiotactisme...	35
a - facteurs chimiotactiques.....	35
b - Inactivateurs des cytotoxines.....	37
c - les inhibiteurs.....	37
II - L'opsonisation.....	39
1 - La fonction des opsonines.....	39
2 - Les mécanismes d'opsonisation et leur si- gnification biologique.....	40
a - Anticorps spécifiques.....	41
b - activation du complément.....	41
c - la properdine.....	42
3 - Anti-opsonines.....	43
a - antigammaglobulines.....	43
b - anticorps anti-complément.....	43
III - L'ingestion.....	43
1 - La membrane cellulaire.....	44
2 - Les récepteurs membranaires.....	45

3 - Mécanismes régulateurs.....	45
a - le rôle des cations.....	45
b - autres.....	46
IV - Aspect biochimique de la bactéricidie.....	47
1 - A l'intérieur du neutrophile.....	47
a - les différentes réactions.....	47
b - Dégradation de la membrane des microor- ganismes.....	51
c - dégradation des macromolécules.....	51
2 - A l'extérieur du polynucléaire.....	53
C - METHODES D'ETUDE DU POUVOIR PHAGOCYTAIRE ET BACTERI- CIDE DES POLYNUCLEAIRES.....	54
I - Principe de mesure du nombre de germes tués par les polynucléaires.....	54
II - Principes de mesure des phénomènes biochimiques des polynucléaires.....	55
1 - Augmentation de la consommation d'oxygène cyanure insensible.....	55
2 - L'augmentation de la production en anion superoxyde.....	56
3 - L'augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène.....	57
4 - L'augmentation de l'halogénisation.....	57
5 - L'augmentation de la glycolyse.....	57
6 - Activité cytotaxique.....	57
7 - Activité enzymatique granulocytaire.....	57
CHAPITRE III : FACTEURS HUMORAUX SPONTANEMENT PRESENTS OU ACQUIS CONTRE L'INFECTION.....	59
A - MORPHOLOGIE ET PROPRIETES BIOLOGIQUES DES CELLULES IMPLIQUEES DANS LA REACTION IMMUNITAIRE CLASSIQUE SPECIFIQUE.....	59
I - Le système des phagocytes mononucléaires.....	60
1 - Généralités.....	60
a - origine et devenir.....	60
b - durée de vie et mort.....	60

2 - Le monocyte.....	61
a - structure.....	61
b - évolution des monocytes en histiocytes..	61
3 - Les macrophages.....	62
a - structure.....	62
b - fonction.....	62
Conclusions.....	63
II - La série lymphocytaire.....	63
1 - Les cellules lymphoïdes.....	63
a - définition.....	63
b - origine.....	63
c - durée de vie et mort.....	65
d - propriétés.....	65
2 - L'hypersensibilité retardée.....	66
a - définition.....	66
b - conditions d'immunisation.....	67
c - les manifestations de l'H.R.....	67
3 - Les intra-dermo-réactions.....	67
B - ROLE DU PLASMOCYTE, LES IMMUNOGLOBULINES.....	68
I - La série plasmocytaire.....	68
1 - Définition.....	68
2 - Localisation.....	68
3 - Origine et devenir.....	69
a - origine et maturation.....	69
b - durée de vie et mort.....	69
4 - Fonctions.....	69
II - Les immunoglobulines.....	70
1 - Généralités.....	70
a - rappel de la structure.....	70
b - classification des immunoglobulines du sérum humain normal.....	71
2 - Propriétés.....	72
a - rappel des principales caractéristiques..	72
b - commentaires.....	73

3 - Cinétique de la réponse anticorps.....	74
4 - Siège de la production des anticorps.....	74
5 - Le rôle des anticorps.....	75
a - le rôle protecteur des anticorps.....	75
b - le rôle pathogène des anticorps.....	76
 CHAPITRE IV : LE SYSTEME DU COMPLEMENT.....	 77
A - LE COMPLEMENT ET SES VOIES D'ACTIVATION.....	77
I - Introduction.....	77
II - Les activités biologiques élémentaires du complément.....	80
1 - Action sur perméabilité capillaire et fibre musculaire lisse.....	80
2 - Anaphylatoxines.....	80
3 - Réactions d'adhérence.....	80
4 - Action sur les leucocytes.....	81
5 - Mobilisation intra-cellulaire des lysosomes de polynucléaires.....	81
6 - Hypersensibilité.....	81
7 - L'opsonisation.....	82
8 - Conglutination.....	82
B - RELATIONS DU COMPLEMENT AVEC LES AUTRES SYSTEMES BIOLOGIQUES.....	82
C - PATHOLOGIE HUMAINE.....	84
I - Exploration du système complémentaire.....	84
1 - Dosages du complément total et de ses composants dans le liquide biologique.....	84
a - dosage d'activité hémolytique.....	84
b - dosages immunologiques.....	84
2 - Les autres techniques d'exploration.....	84
II - Interprétation des résultats pathologiques chez l'homme.....	85
1 - L'hypercomplémentémie.....	85
2 - L'hypocomplémentémie.....	85
a - déficits en activateurs.....	86
b - déficits en inactivateurs et inhibiteurs..	88

CHAPITRE V : LES DEFICITS IMMUNITAIRES.....	89
A - GENERALITES.....	89
I - Les signes cliniques.....	89
1 - Syndrôme de déficit de l'immunité humorale...	89
2 - Syndrôme de déficit de l'immunité cellulaire.	90
3 - Syndrôme de déficit de la phagocytose et de la bactéricidie.....	90
II - Explorations cliniques et biologiques.....	90
1 - Examen clinique.....	90
2 - Exploration des déficits humoraux.....	90
3 - Explorations de l'immunité à médiation cellulaire.....	91
4 - Autres tests in vitro.....	91
III - Explorations de la phagocytose et de la bactéricidie.....	91
1 - Les divers processus.....	91
2 - Autres explorations.....	91
B - CLASSIFICATION.....	92
I - Déficits immunitaires primitifs à prédominance humorale.....	92
1 - L'agammaglobulinémie liée au sexe ou maladie de Burton.....	92
2 - Les hypogammaglobulinémies communes.....	92
3 - Déficit isolé en IgA.....	92
4 - Autres.....	92
II - Déficits immunitaires primitifs à prédominance cellulaire.....	93
1 - Le syndrome de Di George.....	93
2 - Le syndrome de Hong et Good.....	93
3 - Le syndrome de Nezelof et Lamy.....	93
III - Déficits primitifs combinés.....	93
1 - Aleucocytose congénitale.....	93
2 - Agammaglobulinémie alymphocytique.....	94
3 - Alymphoplasie thymique.....	94
4 - Autres formes.....	94

IV - Déficits immunitaires incomplets.....	94
1 - L'ataxie télangiectasie.....	94
2 - Le syndrome de Wiscott-Aldrich.....	95
3 - Autres déficits immunitaires partiels.....	95
V - Déficits de la phagocytose et de la bactéricidie..	95
1 - Déficits congénitaux.....	95
a - Granulomatose septique chronique.....	95
b - autres tableaux cliniques voisins.....	96
c - le syndrome de Chediak-Higashi.....	96
d - autres déficits.....	97
e - les déficits en opsonines.....	97
f - rappel sur la pathologie générale.....	98
2 - Déficits acquis.....	99
a - au cours d'affections leucocytaires.....	99
b - troubles de l'opsonisation.....	99
c - les drogues.....	99
Conclusions.....	100
CHAPITRE VI : LA CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE.....	101
A - HISTORIQUE.....	101
B - TECHNIQUES ACTUELLES.....	105
I - Composition du groupe.....	105
1 - Oxygénateur.....	105
a - oxygénateur à bulles.....	105
b - oxygénateur à disques.....	106
c - les oxygénateurs à serpentins.....	106
d - les oxygénateurs à membranes.....	106
2 - Pompe.....	106
3 - Echangeur thermique.....	107
4 - Le piège à bulles.....	108
II - Réalisation d'une C.E.C.....	108
1 - Liquides perfusés.....	110
a - le sang hépariné.....	110
b - l'hémodilution.....	110
2 - Paramètres de surveillance.....	111

C - RAPPEL DES PRINCIPALES COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS C.E.C.....	112
1 - Les troubles de la coagulation.....	112
2 - Les troubles du rythme et de la conduction.....	112
3 - L'infarctus myocardique.....	112
4 - La défaillance cardiaque.....	112
5 - L'infection.....	113

DEUXIEME PARTIE : RESULTATS PERSONNELS

I - MATERIEL ET METHODES.....	115
1 - Les témoins, les malades.....	115
2 - Recueil des échantillons.....	115
3 - Matériel opératoire.....	117
a - l'appareil de circulation extra-corporelle.....	117
b - les prothèses valvulaires.....	117
4 - Méthodes.....	118
a - les dosages du complément total.....	118
b - les dosages des fractions du complément et des immunoglobulines.....	118
c - l'hématocrite.....	118
d - la recherche du pouvoir phagocytaire et bacté - ricide.....	118
e - fonctionnement d'une machine seule.....	119
f - hypersensibilité retardée.....	120
g - statistiques.....	120
h - recherche d'immunscomplexes circulants.....	120
II - RESULTATS.....	120
1 - Variations des paramètres étudiés lors du fonctionne- ment isolé d'un circuit de C.E.C.....	120
2 - Etude du complément et des immunoglobulines chez les malades.....	123
a - l'expérience préliminaire.....	123
b - complément total.....	123

c - fraction C4.....	127
d - fraction C3.....	128
e - fraction C3 activateur.....	128
f - hématocrite.....	128
g - immunoglobulines.....	130
h - valeurs trouvées dans le sang transfusé.....	130
3 - Etude de la phagocytose des polynucléaires sanguins.	130
4 - Etude de l'activité bactéricide des polynucléaires..	132
5 - Hypersensibilité retardée.....	135
III - DISCUSSION.....	135
<u>CONCLUSIONS</u>	140
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	143

